

UNIVERSITÉ DE PARIS

THÈSE POUR LE DOCTORAT

(MENTION. MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

C. MAROULIS

220

L'ÉPREUVE

DE LA

PHÉNOLSULFONEPHTALÉINE

CHEZ LES

CARDIAQUES ET LES CARDIO-RÉNAUX

(Travail du Service et du Laboratoire de M. le Docteur JOSUÉ,
à l'Hôpital de la Pitié).

Président : M. G. H. ROGER, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1921

022

UNIVERSITÉ DE PARIS

THÈSE POUR LE DOCTORAT

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

C. MAROULIS

20

L'ÉPREUVE

DE LA

PHÉNOLSULFONEPHTALÉINE

CHEZ LES

CARDIAQUES ET LES CARDIO-RÉNAUX

(Travail du Service et du Laboratoire de M. le Docteur JOSUÉ,
à l'Hôpital de la Pitié).



Président : M. G. H. ROGER, *Professeur.*

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1921

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER

ASSEESSEUR M. POUCHET

PROFESSEURS MM.

Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNEO.
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale.	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale.	DESGREZ
Bactériologie.	BESANCON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale.	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale.	POUCHET
Thérapeutique.	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
	ACHARD
Clinique médicale.	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance.	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	P. MARIE
Clinique des maladies contagieuses.	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale.	LEJARS
	HARTMANN
	GOSSET
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J. L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile.	Aug. BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique oto-rhino laryngologique.	SEBILEAU.

Agrégés en exercice

MM.	DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LE LORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRON
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE (HENRI)	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR O. JOSUÉ

Médecin de l'Hôpital de la Pitié,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a accueilli dans son service
et qui nous a guidé et encouragé à
toutes les étapes de nos études
médicales en France, en témoignage
de ma profonde reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. WIDAL

Professeur de Clinique Médicale,
Membre de l'Institut,
Membre de l'Académie de Médecine.

*Hommage de respectueuse reconnais-
sance pour la bienveillance qu'il
nous a toujours témoignée.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. H. ROGER

Doyen de la Faculté de Médecine,
Professeur de Pathologie expérimentale et comparée,
Médecin de l'Hôtel-Dieu,
Membre de l'Académie de Médecine.

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MM. les Professeurs	M. LETULLE
—	—
—	—
—	—
—	—
—	—

A. MARFAN
F. BEZANÇON
P. BAR
P. SEBILEAU
P. NOBÉCOURT

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE ROME

MM. les Professeurs	G. FERRERI
—	—
—	—
—	—

M. ARCANGELI
G. BASTIANELLI
D. DE BLASSI

A MON AMI, LE DOCTEUR M. PARTURIER

*Témoignage de profonde amitié et de
reconnaissance pour ses précieux
conseils et l'aide qu'il nous a toujours
prêtée.*

L'ÉPREUVE

DE LA

PHÉNOLSULFONEPHTALÉINE

INTRODUCTION

L'idée d'étudier la valeur fonctionnelle des reins, en cherchant la capacité d'élimination pour une substance colorante introduite dans l'organisme, date de Bouchard qui employa la fuschine à cet effet. Méthode d'inspiration française, c'est en France qu'elle reçut sa réalisation pratique avec les travaux de Achard et Castaigne (1897), sur l'épreuve du bleu de méthylène. Le progrès considérable apporté par cette épreuve à l'étude des fonctions rénales a été reconnu dans des travaux qui sont désormais trop classiques pour que nous ayons à les rappeler. Plusieurs substances ont été proposées depuis, comme pouvant remplacer avantageusement le bleu de méthylène (rosaniline, indigo-carmin), mais qui n'ont eu que peu de fortune.

Il n'en est pas de même de la *phénolsulfonephtaléine*, dont l'emploi s'est rapidement généralisé en Amérique et dans les pays de langue anglaise, et qui a donné lieu à de nombreux et importants travaux.

Proposée en 1910 par Rowntree et Geraghty (1), cette épreuve fut divulguée en France par Gardner (2) qui publia en 1912 une revue générale sur cette question et par G. Mouriquand (3) qui signala à Lyon, dans un court article, l'intérêt de cette nouvelle méthode. Ce n'est qu'en 1914 que Widal et ses élèves A. Weill et Pasteur Vallery-Radot (4) étudient, pour la première fois en France, croyons-nous, l'épreuve de la phénol-sulfonephtaléine chez les brightiques.

Puis notre maître O. Josué et son élève Maurice Parturier (5) ont étudié l'élimination de la phénolsulfonephtaléine, au cours de leurs importantes recherches sur la fonction rénale chez les cardiaques et les cardio-rénaux (1916-1920). Parturier a consacré un chapitre de sa thèse à l'étude de cette question et publié les nombreuses observations sur lesquelles s'appuient les conclusions auxquelles M. Josué et lui-même ont abouti.

Dans l'intervalle de ces recherches, Sanjurjo de Arellano (6) confirmait les travaux de Widal et de ses

(1) L. G. ROWNTREE ET J. T. GERAGHTY, An experimental and clinical study of the functional activity of the kidneys by means of phenolsulphophthalein, *Journ. pharmacol. and exper. therap.*, 1, Juillet 1910, 579.

(2) GARDNER, L'exploration des fonctions rénales au moyen de la phénol-sulfonephtaléine. *Gaz. des hôp.*, 11 Mai 1912, p. 187.

(3) MOURIQUAND, L'épreuve de la phénolsulfonephtaléine, *Lyon médical*, XLV, 24 Août 1913, n° 34.

(4) F. WIDAL, A. WEILL ET PASTEUR VALLERY-RADOT, L'épreuve de la phénolsulfonephtaléine, Parallélisme avec l'étude de l'excrétion uréique. *Presse médicale*, XXII, 1914, p. 565.

(5) Cf. O. JOSUÉ ET M. PARTURIER, *Les cardio-rénaux, étude théorique et pratique*, Paris, Le François, 1921. On trouvera dans cet ouvrage une conception d'ensemble des travaux de ces auteurs et la bibliographie qui s'y rattache.

(6) SANJURJO RAMÍREZ DE ARELLANO, *Thèse de Paris*, 1917, No 23.

élèves et Pasteur Valléry-Radot (1) reprenait la même étude dans sa thèse.

Tels sont, à notre connaissance, les seuls travaux publiés, en France jusqu'à ce jour. L'épreuve de la phénolsulfonephthaléine n'est donc encore que peu employée et commence seulement à être connue des médecins français. Nous pensons qu'elle mérite de l'être davantage.

Nous avons pu pratiquer souvent nous-même cette épreuve chez des cardiaques, des cardio-rénaux et des brightiques. M. Josué nous a ouvert, avec sa bienveillance accoutumée, l'accès de son beau service de la Pitié et de son laboratoire, et nous a admis à l'honneur de collaborer aux travaux de son Ecole. Nous avons étudié sous sa direction, avec M. Parturier, l'épreuve de la phénolsulfonephthaléine chez les cardiaques et les cardio-rénaux.

Un grand nombre des examens que nous avons pratiqués avec M. Parturier ont été publiés et commentés dans sa thèse. Nous n'apporterons donc ici que peu de faits nouveaux; et nos recherches ne feront que confirmer les faits qui ont été mis en lumière par M. Josué.

Mais au cours de ces recherches, nous avons été amené à lire les nombreux travaux étrangers qui ont paru sur la question. La plupart d'entre eux étant inconnus encore, nous avons cru intéressant de les passer en revue. Il nous paraît donc que nous pourrions avoir fait œuvre utile, si nous épargnons, à ceux qui

(1) PASTEUR VALLÉRY-RADOT, *Études sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. Thèse de Paris, 1918, Masson édit.*

voudront par la suite étudier l'épreuve de la phtaléine (1), la peine que nous avons prise nous-même.

Nous étudierons ainsi, d'après les travaux originaux, les bases physiologiques de l'épreuve, sa technique, les résultats qu'elle donne dans les différents états pathologiques. Nous insisterons surtout sur les renseignements qu'elle peut fournir chez les cardiaques et les cardio-rénaux et sur l'aide qu'elle peut apporter au diagnostic des affections cardio-rénales.

Nous verrons que si, sur certains points, nos conclusions s'accordent avec celles qui ont été déjà formulées par les auteurs étrangers, elles s'en écartent sensiblement sur certains autres. C'est que les conceptions nouvelles de la pathologie cardio-rénale, telles qu'elles se dégagent des travaux de Josué et Parturier, permettent une interprétation plus exacte des résultats fournis par l'épreuve de la phénosulfonephtaléine. A la lumière de ces notions nouvelles, nous chercherons enfin à montrer la signification de cette épreuve comparée à celle de la constante uréo-sécrétoire et du taux de l'urée sanguine.

(1) Au cours de ce travail, nous écrirons indifféremment, dans le même sens, phénolsulfonephtaléine, ou, par abréviation, phtaléine.

CHAPITRE PREMIER

1

LES BASES PHYSIOLOGIQUES DE L'ÉPREUVE

La phénolsulfonephtaléine, découverte par Remsen (1), est une poudre cristalline d'un rouge brillant, légèrement soluble dans l'eau et dans l'alcool, facilement soluble en présence des alcalins. Cette substance a été étudiée par Abel et Rowntree (2) qui ont montré qu'elle n'est pas toxique, pas irritante localement, et qu'elle est excrétée entièrement par les reins avec une rapidité extraordinaire. Elle apparaît normalement dans l'urine, dans les quelques minutes qui suivent l'injection. En solution alcaline, elle présente une couleur rouge brillante qui se prête d'une façon idéale au dosage colorimétrique.

(1) REMSEN, *Amer. Chem. Journ.*, 1884, VI, 280.

(2) ABEL ET ROWNTREE, *Journ. Pharm. and exper. Therap.*, 1909, I, 231.

I. — ÉLIMINATION PAR LES REINS

Rowntree et Geraghty (1) auxquels nous empruntons la plupart des détails de ce chapitre, ont montré expérimentalement que le pouvoir de séparer du sang les molécules de phénolsulfonephtaléine, pour les concentrer dans l'urine, est une fonction spécifique des reins.

L'injection sous la peau de 6 milligrammes de phénolsulfonephthaléine, chez un sujet de 60 kilogrammes, donne une dilution à 1 p. 10.000.000 environ. C'est donc une solution extrêmement diluée qui arrive aux reins, qui en éliminent jusqu'à 50 p. 100 dans l'heure qui suit l'injection. Trois milligrammes du colorant ont pu être éliminés dans 12 centimètres cubes d'urine, c'est-à-dire à une concentration environ 2.500 fois supérieure à celle de la dilution sanguine. Après injection intraveineuse de 6 milligrammes, 20 p. 100 peuvent être éliminés dans 2 ou 3 centimètres cubes d'urine.

Le colorant ne subit pas pratiquement de modifications dans l'organisme, ni dans le sang (Kendall). Une quantité très minime apparaît dans la bile, mais est réabsorbée par l'intestin ; on ne peut en trouver aucune trace ni dans le suc pancréatique, ni dans la salive.

Il semble que l'élimination se fasse par les cellules des tubuli, mais les recherches sont peu précises dans

1) ROWNTREE ET GERAGHTY, The phthalein test an experimental and clinical study of phenolsulphonaphthalein in relation to renal function in health and disease. *The archives of internal medicine*. (Chicago), IX, Mars 1912, No 3, p. 284-338.

l'impossibilité où l'on se trouve de fixer la phénolsulfonephtaléine dans les cellules rénales.

Il est admis, expérimentalement et cliniquement, que l'élimination n'est pas influencée par le débit aqueux. Boyd (L. Montague) (1) a pu dans un cas clinique récupérer 40 p. 100 de la dose injectée, dans 5 centimètres cubes d'urine. Inversement des proportions très faibles ont été observées avec des débits aqueux considérables.

II. — VARIATIONS DE L'ÉLIMINATION SUIVANT LE MODE D'INJECTION

En dehors du facteur rénal, le facteur le plus important est la rapidité plus ou moins grande de l'absorption du colorant au lieu de l'injection.

Rowntree et Geraghty, expérimentant sur des chiennes, ont constaté que le délai d'apparition dans l'urine, le plus court, suit l'injection intraveineuse ; que le médicament apparaît beaucoup plus rapidement (3 minutes 1/2 à 7 minutes) à la suite de l'injection intramusculaire qu'à la suite de l'injection sous-cutanée (5 minutes 1/2 à 12 minutes). L'absorption en une heure par la voie sous-cutanée est, en moyenne, de 5 à 10 p. 100 inférieure à celle de la voie intra-musculaire, en même temps que des variations individuelles considérables (37 à 62,8 p. 100) s'observent. L'absorption par le tissu musculaire présente moins de variations indi-

(1) BOYD (L. MONTAGUE), *Journ. Amer. medic. Assoc.*, LVIII, 2 mars 1912, N° 9, p. 620.

viduelles (58,8 à 68 p. 100), mais elle est moins rapide que par la voie intraveineuse.

Auer et Meltzer (1) ont montré que l'absorption la plus rapide se fait dans les muscles de la région lombaire ; c'est cette région qui a été adoptée pour le lieu d'élection de l'injection de la phénolsulfonephtaléine. Il se pourrait, croyons-nous, que, dans quelques cas, l'injection intramusculaire atteigne une veine importante et soit, en réalité, une injection intraveineuse, ce qui pourrait expliquer certaines éliminations curieusement élevées. Il est certain, en tout cas, que des variations dues à l'absorption interviennent dans l'épreuve ; aussi Josué et Parturier ont-ils primitivement choisi la voie intraveineuse, qui supprimait ce facteur, mais à laquelle ils ont dû renoncer pour des raisons que nous exposons plus loin.

III. — L'INFLUENCE DES DIURÉTIQUES

Beaucoup de sujets chez lesquels on est amené à pratiquer l'épreuve de la phtaléine étant des cardiaques, des rénaux ou des cardio-rénaux, il était intéressant de savoir quelles modifications les diurétiques habituellement employés peuvent apporter à l'élimination de ce colorant.

Rowntree et Geraghty, par des expériences sur l'animal, ont observé que ceux des diurétiques qui sont connus pour exercer une influence stimulante sur les

(1) AUER ET MELTZER, *Journ. exper. med.*, 1914, XIII, 328.

cellules rénales (caféine, urée, dextrose, phloridzine, calomel) accroissent légèrement l'élimination, tandis que ceux qui agissent en modifiant la tension osmotique ou la pression du sang (solution hypertonique de chlorure de sodium ou d'azotate de potasse, digitale), n'ont pas d'effet sur l'élimination. Chez l'homme normal, la digitale, le calomel, la diurétine, la caféine, n'ont exercé aucune influence sur l'élimination.

II

TECHNIQUE DE L'ÉPREUVE

I. — TECHNIQUE DE ROWNTREE ET GERAGHTY

Dans leur travail original, Rowntree et Geraghty considéraient seulement le début de l'apparition dans l'urine, le moment maximum de l'excrétion, et la durée de l'élimination totale.

Ils ont reconnu, par la suite, qu'il importait non seulement de connaître le délai d'apparition du colorant dans l'urine, mais surtout la proportion de substance injectée qui peut être retrouvée dans l'urine, pendant un temps donné. Ils ont établi, en conséquence, la technique suivante que nous reproduisons fidèlement :

« Vingt minutes à une demi-heure avant de pratiquer l'épreuve, on fait boire au malade 200 à 400 centimètres cubes d'eau, afin d'assurer un bon débit urinaire, sans

quoi un retard du délai d'apparition peut être dû au défaut de sécrétion aqueuse (1).

Avec des précautions d'asepsie, on introduit une sonde dans la vessie et on la vide complètement. On note l'heure et on injecte soit sous la peau, soit dans les muscles, soit dans les veines, *un centimètre cube* d'une solution contenant *6 milligrammes de phénolsulfonephtaléine* par centimètre cube, au moyen d'une seringue très exactement calibrée. La solution employée se prépare de la façon suivante : 0 gr. 60 de phénol-sulfonephtaléine et 0 cme. 84 d'une solution binormale de soude sont dilués avec une solution de chlorure de sodium à 7,5 p. 1.000 de façon à obtenir 100 centimètres cubes de solution. On obtient ainsi le sel monosodique ou acide qui est rouge orangé et légèrement irritant localement, en injection. Il faut donc ajouter un excès de soude (0 cme. 15 de la solution bi-normale), ce qui suffit à changer la couleur en un beau rouge bordeaux, et supprime l'action irritante de l'injection.

L'urine est alors recueillie dans un tube à essai contenant une goutte de solution de soude à 25 p. 100; on note le moment où apparaît le colorant, c'est-à-dire le moment où se produit la plus légère teinte rosée.

Puis la sonde est retirée au moment de l'apparition de la coloration rouge dans l'urine et on fait uriner le malade dans un récipient au bout d'une heure, et dans un autre au bout de la deuxième heure.

(1) L'ingestion d'eau préliminaire est considérée comme inutile par H. CAVOT (*note de l'auteur*).

Une estimation grossière du moment de l'apparition peut être faite en faisant uriner le patient à des intervalles fréquents, sans employer la sonde; mais, en cas d'hypertrophie de la prostate, il est prudent de laisser la sonde en place jusqu'à la fin de l'épreuve. La sonde est alors bouchée au moment de l'apparition de la phénolsulfonephthaléine dans l'urine; le bouchon est retiré à la fin de la première heure et à la fin de la seconde, la vessie étant, chaque fois, soigneusement vidée. Dans les cas où la sonde doit être employée, il est bon d'administrer préventivement de l'urotropine.

Puis chaque échantillon d'urine étant mesuré, on ajoute à l'urine la quantité de solution de soude à 25 p. 100 suffisante pour la rendre franchement alcaline et pour obtenir ainsi le maximum de coloration rouge. La couleur de l'échantillon d'urine recueillie est habituellement jaune ou orange; après addition de soude, elle devient immédiatement rouge pourpre.

L'urine alcalinisée est alors placée dans un récipient gradué, jaugeant un litre; on complète la quantité d'urine avec de l'eau distillée, de façon à obtenir exactement un litre d'urine diluée.

La solution est alors soigneusement mélangée; on en prélève une petite quantité que l'on filtre sur coton, pour la comparer à une solution étalon, au moyen d'un colorimètre.

Une fois l'urine alcalinisée, il faut doser la quantité de phénolsulfonephthaléine qu'elle contient, dans les quelques heures qui suivent, parce que la coloration rouge de l'urine s'atténue graduellement avec le temps. Lors-

qu'on doit reporter le dosage au lendemain ou simplement à quelques heures, il faut alors rendre l'urine franchement acide et l'alcaliniser à nouveau au moment du dosage.

II. — TECHNIQUE PERSONNELLE

Nous avons suivi la méthode précédente, mais avec quelques modifications.

Nous avons renoncé à l'usage de la sonde qui n'est pas sans inconvénient, et dont l'utilité ne se fait réellement sentir que lorsque l'épreuve s'adresse à des cas chirurgicaux urinaires. Néanmoins, nous l'avons employée toujours chez les femmes, dans l'impossibilité où nous avons été, chez elles, d'obtenir une miction spontanée sans qu'une partie des urines ne fut perdue. Geraghty lui-même a abandonné en 1913 l'emploi du cathétérisme uréthral.

Nous injectons à heure notée, dans la masse musculaire sacro-lombaire, au moyen d'une seringue très exactement graduée (seringue de Record), un centimètre de la solution de phénolsulfonephtaléine.

Sans nous occuper du délai d'apparition, nous recueillons les urines (en faisant uriner le malade dans un grand verre à expérience) au bout d'une heure exactement après le moment de l'injection. La durée de l'épreuve porte ainsi sur une heure, tandis que, pour Rowntree et Geraghty, elle comprend en outre la durée du délai d'apparition, soit environ 10 minutes, et est alors de 1 heure 10.

Lorsqu'on veut estimer l'élimination de la deuxième heure, il suffit de prier le malade d'uriner, dans les mêmes conditions, une heure après la première miction.

Pratiquée de cette façon l'épreuve réunit tous les avantages que l'on peut demander à une exploration médicale; elle est rapide, d'une exécution commode, et facilement acceptée des patients, l'injection n'étant absolument pas douloureuse.

Durée de l'épreuve.

La période de une heure que nous avons adoptée pour la durée de l'épreuve, nous paraît la meilleure. Au début, les auteurs américains considéraient l'élimination des deux premières heures, mais par la suite, il semble bien que tout le monde ait envisagé surtout l'élimination de la première heure.

Rowntree et Geraghty ont remarqué, dès leurs premières recherches, qu'il n'y a pas intérêt à prolonger l'épreuve. En effet, disent-ils, un rein normal élimine la plus grande partie de la phénolsulfonephtaléine dans la première heure qui suit l'injection intramusculaire, et presque tout pendant les deux premières heures; dans les deux heures qui suivent, on ne retrouve que de faibles traces du colorant dans les urines.

Au contraire, un rein modérément malade élimine bien une notable quantité de colorant dans la première heure (30 p. 100), mais la concentration du colorant dans le sang restant élevée, il en éliminera encore une quan-

tité notable dans la deuxième heure, et même durant la troisième. Aussi lorsque l'épreuve est prolongée trop longtemps, peut-il n'exister qu'une différence très minime entre le travail accompli par le rein normal et celui accompli par le rein malade. Mais tandis que le rein normal aura éliminé la presque totalité de la phtaléine durant la première heure, le rein malade aura réparti presque également son élimination entre les deux heures qu'aurait durées l'épreuve.

C'est surtout lorsqu'il s'agit d'apprécier des modifications légères de la valeur fonctionnelle des reins, qu'il y a intérêt à ne pas prolonger l'épreuve plus d'une heure. Rowntree, Marshall et Baetjer, dans des cas de myocardite grave, ont trouvé que, l'élimination de la première heure étant mauvaise (36 p. 100 au plus), l'élimination était, au contraire, presque normale pour la deuxième heure.

Dans le cas où l'injection serait faite par la voie intraveineuse, l'absorption étant beaucoup plus rapide, l'épreuve ne doit durer, pour les mêmes raisons, que une demi-heure, l'élimination de la première demi-heure étant, dans ces conditions, sensiblement égale, nous le verrons, à celle de la première heure quand on emploie la voie intra-musculaire.

Technique du dosage colorimétrique.

Une fois en possession des urines alcalinisées et ramenées à un volume de un litre par addition d'eau distillée,

pour en connaître la teneur en phénolsulfonephtaléine il faut en comparer la coloration à celle d'une solution-étalon, préparée à cet effet, au moyen d'un colorimètre.

La solution-étalon se prépare en diluant, dans un litre d'eau distillée, un demi-centimètre cube, très exactement mesuré, de la solution sodique de phénolsulfonephthaléine qui sert pour pratiquer l'injection; puis on alcalinise avec une solution de soude à 25 p. 100 jusqu'à obtention du maximum de coloration rouge; un excès de soude ne nuit pas.

On a ainsi une solution contenant 3 milligrammes de substance colorante par litre, c'est-à-dire la moitié de la dose introduite dans l'organisme pour l'épreuve. Cette solution-étalon peut se conserver un certain temps, à l'abri de l'air, et servir pour plusieurs épreuves.

On a employé plusieurs modèles de colorimètres. Rowntree et Geraghty, dans leurs derniers travaux, se servent d'un modèle, modifié par eux, du colorimètre d'Autenrieth-Königsberg; c'est d'un colorimètre analogue que se sont servis Widal, Weill, Pasteur Vallery-Radot et Sanjurjo de Arellano.

Dans leur travail original, Rowntree et Geraghty ont employé le *colorimètre de Duboscq*. Avec Josué et Parturier, nous considérons que cet appareil est de beaucoup le plus précis et c'est celui que nous avons adopté.

Voici, d'après L. Bard (1), la description schématique de ce colorimètre :

L'appareil se compose d'une tablette, fixée vertica-

(1) L. BARD, *Précis des examens de laboratoire*, Paris, Masson, 1911, 2^e édit., p. 242.

lement, portant à sa base un miroir, mobile autour de son axe horizontal, et pouvant réfléchir la lumière vers le haut; au-dessus se trouve une tablette horizontale, percée de deux orifices, dans lesquels prennent place deux godets formés par des glaces bien blanches et d'égale épaisseur. L'un est destiné à recevoir la solution-étalon, l'autre les urines diluées à examiner.

Dans chacun de ces godets plonge un cylindre de cristal, à extrémité parfaitement plane et exactement perpendiculaire à l'axe; à l'aide de deux pignons mobiles engrenant dans des crémaillères, on peut faire monter ou descendre chaque cylindre dans le godet correspondant, indépendamment l'un de l'autre. Chaque pignon entraîne un index, muni d'un vernier, se mouvant le long d'une échelle millimétrique gravée le long des crémaillères. La position de cet index sur l'échelle indique exactement, en millimètres, la distance comprise entre le fond du godet et l'extrémité inférieure du cylindre de cristal; cette distance représente l'épaisseur de la solution colorée qui est traversée par les rayons lumineux. Lorsque les cylindres touchent le fond des godets, l'index doit marquer 0, si l'appareil est exactement construit, ce qu'il faut toujours avoir soin de vérifier.

Les rayons lumineux, réfléchis verticalement par le miroir, traversent successivement, de chaque côté, le fond du godet, l'épaisseur du liquide qu'il contient (épaisseur que l'on peut faire varier en abaissant ou en élevant le cylindre de cristal), le cylindre de cristal, et viennent ensuite traverser un système de prismes qui les amène en contact, de telle sorte que les deux images

sont adjacentes dans le champ d'une petite lunette qui termine le colorimètre.

Technique. — Dans le godet de droite on place la solution-étalon, dans celui de gauche les urines diluées à examiner. On fixe le pignon droit qui actionne le cylindre de cristal droit, à une hauteur déterminée, en général à la division 10 de l'échelle. Puis en regardant par l'oculaire, on tourne le pignon gauche dans un sens ou dans l'autre jusqu'à ce qu'on obtienne une parfaite égalité de coloration entre les deux demi-champs de la lunette, le demi-champ droit correspondant à la solution-étalon, le demi-champ gauche à l'urine à examiner. Les deux solutions présentant la même teinte, sous des épaisseurs différentes, leur teneur en substance colorante est inversement proportionnelle à leur épaisseur respective.

On lit alors le chiffre auquel le pignon de gauche correspond sur l'échelle, 16 par exemple. Cela signifie qu'une colonne de l'urine à examiner, de 16 millimètres de hauteur, contient autant de substance colorante qu'une colonne de 10 millimètres de hauteur de la solution prise comme étalon, autrement dit que l'urine examinée contient seulement les 10/16 de la proportion de phénolsulfonephtaléine contenue dans la solution-étalon. Pour ramener à une proportion pour 100, il suffit de multiplier par ce chiffre, soit :

$$\frac{10 \times 100}{16} = 62,5 \text{ p. } 100.$$

Mais comme nous avons employé une solution-étalon contenant seulement trois milligrammes, alors que nous

en avons injecté six milligrammes dans l'organisme, nous obtenons une proportion double de la proportion réelle; il faut donc diviser par deux le chiffre obtenu soit :

$$62,5 : 2 = 31,25 \text{ p. } 100,$$

ce qui représente la proportion réelle de phtaléine éliminée par rapport, non plus à la solution étalon, mais par rapport à la dose introduite dans l'organisme.

En pratique, le calcul à faire est des plus simples. On multiplie par 100 le chiffre choisi pour hauteur du pignon droit, et on divise le résultat obtenu par le double du chiffre indiqué par le pignon gauche. Le résultat donne la proportion de phénolsulfonephtaléine éliminée.

*
**

On est parfois gêné pour l'estimation de l'égalité de teinte par la coloration jaune de l'urine, quand celle-ci est très foncée. On peut remédier à cet inconvénient au moyen d'une série de plaques de verre donnant une gamme de tons jaunes et que l'on interpose entre les cylindres et le champ optique du colorimètre.

Signalons encore que lorsque l'élimination de phtaléine est très faible, il peut être utile de ne diluer les urines à examiner qu'à un demi-litre.

Lorsqu'enfin la solution à examiner n'est pas parfaitement limpide il faut la filtrer, non sur du papier qui pourrait retenir une partie du colorant, mais sur coton.

III

ÉLIMINATION CHEZ LES INDIVIDUS NORMAUX

Variations suivant le mode d'injection.

Rowntree et Geraghty ont étudié le taux d'élimination de la phénolsulfonephtaléine chez plusieurs centaines d'individus, en employant la voie sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse.

Voici les résultats qu'ils ont obtenus :

1° *Voie sous-cutanée.* — Par cette voie, le délai d'apparition est de 5 à 11 minutes, 40 à 60 p. 100 (50 p. 100 en moyenne) de la substance colorante est excrétée dans la première heure qui suit l'apparition dans l'urine; 60 p. 100 est excrété dans les deux heures.

L'élimination est pratiquement complète en 2 heures; on ne trouve plus que des traces dans la 3^e et la 4^e heures.

Mais, par cette méthode, il y a de très grandes variations individuelles, qui seraient dues à un retard d'absorption par la voie sous-cutanée: ce mode d'injection a d'ailleurs été abandonné par tous les auteurs.

2° *Voie intramusculaire.* — C'est la méthode de choix, à laquelle se sont arrêtés finalement tous les expérimentateurs.

Pour Rowntree et Geraghty, les variations individuelles, après injection dans les muscles de la masse sacro-lombaire, sont de 51, 8 p. 100 à 64, 1 p. 100,

pour des délais de une heure, calculés après le moment d'apparition du colorant dans l'urine, le délai d'apparition étant en général de 10 minutes.

L'excrétion moyenne de 20 cas a été de 57, 5 p. 100.

TABEAU

Injection intramusculaire dans les muscles de la région lombaire (d'après ROWNTREE et GERAGHTY).

CAS	DÉLAI D'APPARITION (minutes)	POURCENTAGE DE L'ÉLIMINATION		
		PREMIÈRE DEMI-HEURE	DEUXIÈME DEMI-HEURE	UNE HEURE
1 G.	8	35,7	16,1	51,8
2 D.	6	19,2	35,7	54,9
3 O.	6	44,8	16,6	62,4
4 S.	7	32,5	21,8	54,3
5 G.	7	32,3	26,3	58,6
6 M.	—	32,3	21,7	54
7 Y.	—	26,3	26,3	52,6
8 N.	6	33,3	29,8	63,1
9 J.	8	29	25	54
10 M.	7	23	17,2	40,2
	8	—	—	60,9
	—	—	—	60,2
	—	—	—	60,2
11 S.	6	—	—	61,7
	—	—	—	64,1
	7	38,8	24,4	63,2
12 G.	8	—	—	51,8
13 R.	5	—	—	62,5
	—	—	—	62,5
14 G.	8	34	—	60,2
Moyenne.				57,4

Ces chiffres ont été corroborés par presque tous les auteurs, avec de légères variations.

Geraghty (1) indique : 47 à 68 p. 100 en une heure ;

(1) GERAGHTY, *J. americ. medic. Ass.*, LX, N° 20, 17 Mai 1913, p. 1561.

74 à 85 p. 100 en deux heures.

Widal, A. Weill, et Pasteur Vallery-Radot estiment qu'une heure après l'apparition du colorant dans l'urine, on retrouve 40 à 60 p. 100 de la dose injectée ; deux heures après, 60 à 85 p. 100. Selon eux, en 1 h. 10 un individu dont les reins fonctionnent normalement doit éliminer 51 à 63 p. 100 de phtaléine.

Josué, M. Parturier et nous-même (1) avons pu conclure de nombreux examens faits comparativement avec d'autres épreuves d'exploration et en particulier avec la constante uréo-sécrétoire, que l'on peut considérer comme normaux des reins qui ont éliminé, une heure après l'injection 40 à 60 p. 100 de la phénolsulfonephthaléine injectée dans les muscles. Nos chiffres sont inférieurs à ceux d'autres auteurs parce que le délai d'élimination que nous avons adopté pour l'épreuve (une heure) est inférieur de dix minutes à celui adopté par ces auteurs.

Il résulte des faits que nous avons observés et de la lecture des travaux nombreux parus sur cette question, que l'accord est général et que le chiffre moyen de 50 p. 100 peut être considéré comme le taux normal d'élimination de la première heure, après injection intramusculaire, avec des variations individuelles allant de 40 à 60 p. 100.

Miller et Cabot (2) ont constaté que l'élimination diminue progressivement avec l'âge, et que l'on observe

(1) Cf. MAURICE PARTURIER, *Les syndromes rénaux de l'asystolie*, Thèse de Paris, 1919, p. 46.

(2) R. MILLER ET H. CABOT, *Arch. of intern. medic.*, XV, Mars 1915, N° 3, p. 369.

des variations individuelles au cours du nyctémère.

Voie intraveineuse. — Cette voie a été employée par Rowntree et Geraghty dans les trois buts suivants :

- 1° Déterminer l'excrétion totale en une heure.
- 2° Déterminer les variations fonctionnelles du rein chez les sujets normaux.
- 3° Déterminer les variations de l'élimination en rapport avec la vitesse d'absorption.

Pour ces auteurs, l'excrétion est environ de 67,9 p. 100 en une heure. Elle varie de 62,5 à 80 p. 100 chez 14 sujets examinés, sauf dans un cas où elle fut de 57,8 p. 100 bien qu'aucune affection rénale n'ait pu être incriminée.

30 à 35 p. 100 du colorant est éliminé dans les 10 premières minutes après le délai d'apparition dans l'urine (3 minutes 1/2 à 6 minutes), ce qui représente la moitié de l'excrétion totale d'une heure.

Il y a donc une extrême rapidité d'élimination dans les premières minutes qui suivent l'injection intraveineuse; pour cette raison, Rowntree et Geraghty pensent que, par cette méthode, les observations ne doivent pas porter sur plus d'une demi-heure, la quantité excrétée dans ce temps étant presque égale à celle des deux heures suivant l'injection sous-cutanée.

Cette voie n'a pas été en général adoptée. Keyes et Stevens (1) l'ont employée pour diminuer la durée de l'épreuve, dans l'étude du fonctionnement rénal par cathétérisme urétéral. Leurs résultats confirment les

(1) KEYES ET STEVENS, *New-York medic. Journ.*, XCV, 1912, N° 22, p. 1134.

précédents. Le produit apparaît dans l'urine dès les cinq premières minutes, et s'élimine en grande partie dans les quinze à vingt minutes suivantes.

Cependant, pour Fromme et Rubner, l'épreuve n'aurait de valeur que si l'injection est intraveineuse, l'injection intramusculaire pouvant, pour eux, amener des erreurs.

Nous avons repris cette étude avec M. Parturier, dans le but de diminuer le plus possible la cause d'erreurs qui résulte du retard de l'absorption par la voie intramusculaire, nos recherches s'adressant principalement à des sujet cardiaques et cardio-rénaux, présentant un degré plus ou moins marqué de stase circulatoire et d'œdème.

Nos résultats confirment pleinement ceux de Rowntree et Geraghty. On peut considérer comme normaux des reins qui ont éliminé une heure après l'injection, 70 à 85 p. 100 de la phénolsulfonephthaléine, injectée dans les veines.

Sujet	Age	En un quart-d'heure	POURCENTAGE DE L'ÉLIMINATION				
			PREMIÈRE DEMI- HEURE	DEUXIÈME DEMI- HEURE	TOTAL DE LA PREMIÈRE HEURE	DEUXIÈME HEURE	TOTAL DE DEUX HEURES
P	30	—	62,5	13,8	76,3	8,33	84,6
O	21	—	—	—	83,8	traces	—
M	35	30,3	3/4 d'heures suiv.	40	70,3	11,3	81,6
Mo	22	—	58,8	16,6	75,4	8,75	84,6
C	21	—	61,2	17,2	78,4	4,8	83,2

Chez 5 sujets qui pouvaient être considérés comme parfaitement normaux, pris en dehors des malades de l'hôpital et qui se sont prêtés en connaissance de cause à l'expérience, nous avons obtenu les résultats consignés dans le tableau ci-dessus.

Chez un sujet, convalescent de pneumonie, nous avons trouvé 71,4 p. 100 en une heure, avec un délai d'apparition de 8 minutes.

On peut dire que, par cette méthode, l'élimination de la première demi-heure est égale à celle de la première heure quand on pratique l'injection intramusculaire. L'excrétion de la deuxième demi-heure est insignifiante et correspond sensiblement à celle de la deuxième heure quand on pratique l'injection intramusculaire.

C'est donc l'excrétion de la première demi-heure qui devrait être considérée si l'on pratiquait l'épreuve par injection intraveineuse.

Les sujets normaux supportent sans aucun malaise l'injection intraveineuse; nous avons pu le constater d'après nous-même.

Mais nous avons dû renoncer à cette épreuve, malgré tous ses avantages, chez les cardiaques et les cardio-rénaux.

En effet, écrit M. Parturier : « Chez les cardiaques, nous avons vu fréquemment l'injection intraveineuse suivie au bout d'une heure environ, d'une réaction plus ou moins vive, caractérisée par des malaises, frissons, élévation de température, parfois même cyanose, dyspnée, œdème pulmonaire. Nous avons dû, dans ces

conditions, renoncer à la voie intraveineuse que nous considérons comme dangereuse chez les cardiaques. Nous avons d'ailleurs remarqué la sensibilité très particulière de ces malades aux injections intraveineuses en général, quelle que soit la substance injectée; cette voie d'introduction des médicaments nous paraît à rejeter chez tout cardiaque présentant des signes de décompensation » (1).

Il s'agit là d'accidents redoutables, ainsi qu'il résulte de l'observation XXXVIII de la thèse de M. Parturier. Des accidents du même ordre ont été observés par P. Valléry-Radot (2), à la suite d'injections intraveineuses de lactose, et rattachés par lui à la « *crise hémoclasique* » dont Vidal, Abrami, Brissaud et Joltrain (3) ont décrit les manifestations cliniques et hématologiques.

(1) MAURICE PARTURIER, *Thèse citée*, p. 49.

(2) VALLÉRY-RADOT (PASTEUR), *Thèse de Paris*, 1919.

(3) VIDAL, ABRAMI, BRISSAUD ET JOLTRAIN, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit.*, XXXVIII, 1914, p. 256.

CHAPITRE II

I

VALEUR DE L'ÉPREUVE DANS LES NÉPHRITES

Avant d'aborder l'étude de cette épreuve chez les cardiaques et les cardio-rénaux, et de chercher dans quelle mesure elle peut nous permettre de faire la part des reins dans les syndromes complexes observés chez ces malades, il est, de toute évidence, nécessaire de connaître les résultats de cette épreuve dans les états cliniques qui relèvent indiscutablement et uniquement d'une altération rénale.

1° *Néphrites aiguës.*

Dans ces cas, la perméabilité est diminuée, et d'une façon d'autant plus marquée que l'état clinique est plus grave. Rowntree et Geraghty ont montré que l'épreuve peut varier d'un jour à l'autre, traduisant des exagérations ou des atténuations du processus aigu ; l'épreuve

doit donc être répétée fréquemment dans les néphrites aiguës.

Ils ont fait remarquer encore qu'une poussée aiguë au cours d'une néphrite chronique, peut exagérer momentanément l'imperméabilité rénale à la phtaléine.

2° *Néphrites parenchymateuses chroniques ou hydropigènes.*

Dans les cas légers, l'élimination n'est guère troublée, et l'épreuve ne permet pas à elle seule de différencier ces cas d'une albuminurie simple. Rowntree a pu observer des éliminations normales chez des sujets présentant de l'albumine, des cylindres et un très léger œdème, mais ces sujets n'avaient aucun autre symptôme de néphrite.

Dans les cas caractérisés, l'élimination est réduite d'une façon marquée; dans certains cas même, l'élimination peut être presque nulle; la mort survient alors dans un délai très court. Il convient toutefois de ne pas oublier qu'il s'agit là de néphrite avec œdèmes, souvent volumineux, et nous verrons plus loin, pour quelles raisons une épreuve défectueuse peut ne pas être toujours en rapport uniquement avec les lésions rénales.

3° *Néphrites chroniques interstitielles ou urémigènes.*

Ce sont celles surtout qui ont été étudiées. D'après tous les auteurs, l'épreuve de la phtaléine se montre, dans ces cas, parallèle au degré d'altération de la subs-

tance rénale et permet un diagnostic et un pronostic précis.

Le taux de colorant est toujours diminué. Non seulement cette diminution se montre parallèle à l'intensité des symptômes cliniques observés, mais encore elle permet de déceler la néphrite, alors qu'il n'existe encore aucun signe clinique précis, en l'absence même d'albumine et de cylindres dans les urines.

La précision de cette épreuve a été reconnue, pour ces cas, par de très nombreux auteurs. Widal, A. Weill, Pasteur Vallery-Radot admettent qu'une élimination défectueuse de phénolsulfonephtaléine permet d'affirmer un trouble de l'excrétion uréique, mais avec cette restriction que l'on ne peut pas déterminer avec précision le degré de ce trouble. Thayer n'a pas rencontré un seul cas de néphrite chronique grave avec bonne élimination de phtaléine.

Dans les cas d'urémie, Rowntree et Geraghty ont toujours trouvé une élimination nulle, ou tout au plus de faibles traces dans les urines.

Dans des cas relativement bénins, ils ont noté :

10 p. 100 dans 1 cas ; 7 p. 100 dans 3 cas ; 2 p. 100 dans 1 cas ; traces : 1 cas.

Quatre de ces malades moururent trois mois après l'épreuve. Parmi 5 malades qui ne présentaient pas de symptômes d'urémie au moment de l'épreuve mais qui éliminaient moins de 8 p. 100, l'un mourut dans les 2 mois (6 p. 100), un autre dans le mois (3 p. 100) et les autres présentèrent très rapidement des symptômes d'urémie chronique.

Thayer et Snowden (1) ont comparé les résultats de l'épreuve de la phtaléine avec les constatations d'autopsie. Ils ont trouvé que, dans la néphrite chronique grave, il y a toujours une faible élimination. C'est, pour eux, une règle qui ne semble pas souffrir d'exception. L'élimination diminue progressivement au cours des néphrites chroniques, jusqu'à l'urémie terminale, où elle approche de zéro. Ils ont trouvé une réduction marquée de l'élimination dans « l'engorgement nuageux des reins (?) » (cloudy swelling of kidneys) accompagnant les maladies infectieuses aiguës.

Ces faits ont été généralement confirmés par de très nombreuses recherches. Nous avons pu souvent en constater l'exactitude chez les malades du service du Docteur Josué. Néanmoins, il existe des cas où la concordance entre la clinique et l'épreuve n'est pas observée; nous aurons à discuter ces faits lorsque nous étudierons la valeur comparée de la phénolsulfonephtaléine et du dosage de l'urée sanguine. Signalons seulement ici que Foster (2) a observé des cas où la mort par urémie coïncidait avec une élimination normale de phtaléine. Fitz (3), tout en accordant une grande valeur à l'épreuve, reconnaît qu'il y a de curieuses discordances et suppose qu'un rein perméable à la phtaléine peut être imperméable à certains corps acides qui engendraient les

(1) THAYER W. S. ET SNOWDEN R. R., *Americ. Journ. of medic. Sc.* (Philadelphie) CXLVIII, Déc. 1914, N° 6, p. 781.

(2) N. FOSTER, Functional test of the kidney in uremia. *Arch. of intern. medic.*, XII, Oct. 1913, N° 4, p. 452.

(3) R. FITZ, The value of test for renal function in early and advanced Bright's disease. *Amer. Journ. of medic. sc.*, CXLVIII, new series, Septembre 1914, N° 3, p. 330.

symptômes urémiques et que l'on pourrait déceler par la détermination de l'alcalinité du sang, l'analyse de l'air expiré, le dosage de l'acidité urinaire.

Perméabilité normale et perméabilité exagérée.

On sait que Bard et Bonnet, en 1897, étudiant l'élimination du bleu de méthylène et de l'iodure de potassium, ont soutenu que : « 1° la perméabilité du rein est notablement diminuée dans les néphrites interstitielles à toutes leurs périodes; 2° dans la néphrite épithéliale, cette perméabilité est au moins normale, et le plus souvent accrue; 3° dans les néphrites interstitielles secondaires aux néphrites épithéliales, il existe une dissociation de la perméabilité qui est normale ou accrue pour le bleu de méthylène diminuée pour l'iodure ». Ces conclusions ont été admises par la plupart des auteurs. Sont-elles valables pour l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine?

Des cas de perméabilité normale, malgré l'existence de lésions rénales, confirmées parfois à l'autopsie, ont été signalés par Rowntree et Geraghty eux-mêmes, par Fitz, Foster, Frothingham et Smillie, Hopkins et Jonas, Agnew. Pepper et Austin (1) ont observé un cas de néphrite avec albuminurie marquée, cylindres et œdèmes, dans lequel l'élimination était normale (82 p. 100 en deux heures).

(1) PEPPER ET AUSTIN, Some interesting results with the phenolsulphonephtalein test. *Amer. journ. of medic. sc.*, CXLV, Février 1913, p. 254.

Nous avons pu observer nous-même, dans le service du Dr Josué, un cas de néphrite syphilitique avec albuminurie massive, dans lequel l'élimination d'une heure était de 47 p. 100 (injection intramusculaire).

Mais il faut faire remarquer que ces cas sont en vérité bien peu nombreux en comparaison des multiples cas publiés jusqu'à ce jour et où l'épreuve a renseigné très exactement sur l'existence et sur le degré des lésions rénales. La possibilité d'une élimination normale de phtaléine au cours de certaines néphrites est un fait indiscutable dont la signification demanderait d'ailleurs à être étudiée; mais c'est un fait assez peu fréquent pour ne pas être de nature à retirer à l'épreuve sa valeur clinique.

Quant à la *perméabilité exagérée*, elle n'est pas signalée par la totalité des auteurs. Rowntree et Geraghty ne l'ont jamais constatée, Montague L. Boyd dit qu'il n'y a pas d'état pathologique du rein dans lequel la quantité éliminée soit accrue.

Il n'y a guère que Baetjer (1), à notre connaissance, qui ait signalé deux cas, considérés par lui comme des néphrites marquées avec rétention de l'eau et du chlorure de sodium et dans lesquels la perméabilité était exagérée.

Dans l'un de ces cas (albuminurie avec léger œdème consécutif à une scarlatine chez un enfant de 15 ans), l'élimination fut de 75 p. 100 en une heure, de 85 p. 100 en deux heures.

(1) W. BAETJER, Superpermeability in nephritis, *Arch. of intern. medic.*, XV, 1913, N° 6, p. 593-600.

Dans un autre cas (pleurésie pneumococcique double avec albuminurie), l'élimination fut de 72 p. 100 en une heure et de 83 p. 100 en deux heures.

On ne peut s'empêcher de remarquer, d'après la lecture des observations de Baetjer, que le diagnostic de néphrite chronique paraît un peu hasardé et que, dans le deuxième cas tout au moins, l'existence d'une néphrite chronique est tout à fait problématique.

Si l'on ajoute que Hopkins et Jonas se rangent à l'opinion de Baetjer, sans publier toutefois aucune observation ; que Sellards (1) a cité un cas de néphrite parenchymateuse dans lequel l'excrétion de la phtaléine fut de 79 p. 100 en deux heures ; on a, croyons-nous, résumé ainsi tout ce qui a trait à la question de la perméabilité exagérée à la phtaléine, qui se réduit en somme à peu de chose.

II

ÉLIMINATION CHEZ LES CARDIAQUES

Chez les cardiaques il y a lieu de distinguer, suivant que l'affection du cœur est ou non compensée. Ce qui importe avant tout, ainsi que l'ont établi O. Josué et M. Parturier, c'est l'état de la compensation cardiaque. Disons, une fois pour toutes, que l'élimination de la

(1) SELLARDS, (cité par Baetjer) *Johns Hopkins hosp. Bull.*, Octobre 1912, p. 298.

phénolsulfonephthaléine n'est pas troublée, quelle que soit l'atteinte du cœur, tant que l'insuffisance cardiaque n'apparaît pas. Tileston et Comfort (1) ont trouvé des éliminations normales dans les lésions bien compensées du cœur (anévrisme de l'aorte, péricardite aiguë, endocardites aiguës).

Les cas de décompensation cardiaque sont groupés, par les auteurs américains, dans le cadre de la « congestion passive chronique des reins. » Aussi une importante étude a-t-elle été faite, par Rowntree, Fitz et Geraghty (2), sur l'influence de la congestion *expérimentale* des reins sur différentes épreuves d'exploration de la fonction rénale. En dehors des faits établis déjà par Ludwig, Senator et Munck, Lécorché et Talamon, etc., ces auteurs, par des ligatures incomplètes des veines rénales, sont arrivés, chez l'animal, à des conclusions nouvelles en ce qui concerne l'élimination de la phthaléine.

Nous pensons qu'il est intéressant de rapporter leurs conclusions :

1° Une *congestion passive légère des reins* est caractérisée par :

a) Une quantité normale d'urine contenant des traces d'albumine, par intermittences quelques cylindres hyalins ou granuleux et rarement quelques globules rouges, mais peu.

b) La capacité fonctionnelle des reins ne s'écarte que

(1) TILESTON ET COMFORT, *Arch. of intern. medic.*, XIV, 5 Nov. 1914, p. 620.

(2) ROWNTREE, FITZ ET GERAGHTY, *Arch. of intern. medic.*, XI, Février 1913, No 2, p. 121.

peu de la normale puisque la phénolsulfonephtaléine, l'iodure de potassium et le chlorure de sodium peuvent s'éliminer normalement, tandis que l'excrétion du lactose est diminuée quoique faiblement.

2° Une *congestion passive plus marquée*, quoique encore modérée, est caractérisée par :

a) Une quantité notable d'urine contenant de l'albumine, des cylindres et fréquemment des globules rouges.

b) Une capacité fonctionnelle des reins qui n'est pas apparemment diminuée d'une façon marquée puisque l'élimination de la phénolsulfonephtaléine est habituellement normale. L'élimination du chlorure de sodium est quelque peu diminuée, celle de l'iodure de potassium est variable, celle du lactose est invariablement retardée.

3° Une *congestion passive prononcée* est caractérisée par :

a) Une très faible quantité d'urines contenant une grande quantité d'albumine, de cylindres et d'hématies.

b) Une capacité fonctionnelle très réduite, puisque l'élimination de phénolsulfonephtaléine, de chlorure de sodium et de lactose sont retardées d'une façon marquée et fréquemment aussi celle de l'iodure de potassium.

4° L'albuminurie accompagne presque toujours la congestion passive expérimentale; les cylindres sont habituellement présents et les hématies n'apparaissent que si la congestion est assez considérable.

5° L'élimination du lactose est la première touchée, puis vient l'élimination du chlorure de sodium et de l'iodure de potassium et en dernier lieu celle de la phénolsulfonephtaléine.

6° L'épreuve de la phénolsulfonephtaléine est celle qui donne les renseignements les plus certains concernant le degré d'insuffisance rénale dans la congestion expérimentale des reins. Un retard marqué dans l'élimination du lactose, de l'iodure de potassium et du chlorure de sodium s'est rencontré chez des animaux ayant encore une élimination normale de phtaléine....

7° La congestion passive modérée ne s'accompagne pas d'élévation du taux de l'azote dans le sérum sanguin.

*
* *

Cliniquement, de l'étude de 18 cas d'insuffisance cardiaque pure, Rowntree et Geraghty ont pu conclure, dès leurs premières recherches que : « La diminution de l'élimination de la phtaléine accompagne la congestion passive marquée des reins, en l'absence de néphrite vraie. Mais quand l'énergie cardiaque se rétablit, l'élimination de la phénolsulfonephtaléine augmente et, dans un cas, s'est élevée de 16 p. 100 à la normale, en l'espace d'une semaine, tandis que disparaissait une anasarque généralisée.

Selon ces auteurs, la présence d'anasarque généralisée, et spécialement quand il existe de l'œdème au point d'injection, introduit probablement quelque erreur au point de vue de l'absorption. L'étendue de cette erreur est encore à déterminer.

Rowntree a repris ensuite ces recherches avec Fitz (1),

(1) ROWNTREE ET FITZ, Studies of renal function in renal, cardio-renal and cardiac diseases, *The archives of internal medicine*, XI, 1913, N° 3, p. 258-287.

puis avec Marshall et Baetjer (1). Ces auteurs estiment que lorsque la congestion passive est peu marquée, l'élimination de la phénolsulfonephtaléine est presque normale; mais lorsque la congestion passive devient plus marquée, l'élimination décroît, revenant à la normale avec une rapidité surprenante, à mesure que l'état cardiaque s'améliore.

Cependant pour Rowntree, Marshall et Baetjer (1) la diminution d'excrétion n'est jamais aussi marquée que dans les néphrites graves, bien que le tableau clinique puisse être identique dans les deux cas.

Dans les cas de myocardite grave l'élimination de la phthaléine a toujours été mauvaise dans la première heure (36 p. 100 comme élimination la plus forte); par contre elle a été presque normale pour la deuxième heure, aussi ces auteurs estiment-ils que l'excrétion de la première heure a une valeur plus grande que celle des deux premières heures. Cette opinion est parfaitement exacte; les épreuves pratiquées par Josué, M. Parturier et nous-même, n'ont porté que sur l'élimination de la première heure.

Ces conclusions ont été confirmées en Amérique par de nombreux auteurs, notamment par Agnew (2), Frothingham et Smillie (3), Hopkins et Jonas (4).

En France, les importants travaux de Josué et M. Par-

(1) ROWNTREE, MARSHALL ET BAETJER, *Arch. of intern. medic.*, XV, 1915, n° 4, p. 543.

(2) AGNEW, *Arch. of intern. medic.*, XIII, 1914, n° 3, p. 486-496.

(3) FROTHINGHAM ET SMILLIE, *Arch. of intern. medic.*, XIV, 1914, n° 4, p. 541-551.

(4) HOPKINS ET JONAS, *Arch. of intern. medic.*, XV, Juin 1915, n° 6, p. 964.

turier sur le fonctionnement rénal chez les cardiaques, ont apporté leur contribution à cette question. M. Parturier, dans sa thèse, montre qu'on observe toujours une diminution de l'élimination de la phénolsulfonephtaléine, lorsqu'on pratique cette épreuve pendant la période d'insuffisance cardiaque, d'oligurie, ou d'œdèmes. Après la disparition des troubles asystoliques, la reprise de la diurèse et la fonte des œdèmes, l'élimination de la phtaléine revient souvent à un chiffre normal, lorsque les reins sont normaux.

Nous avons observé nous-même cette amélioration de l'élimination sous l'influence du traitement toni-cardiaque.

I. — Dans un cas de myocardite éthylique avec asystolie, l'élimination de la phtaléine passe de 38,3 p. 100 à 55,5 p. 100 (injections intramusculaires) en huit jours, cependant que la diurèse passe de 500 centimètres cubes à 3 litres et que les œdèmes disparaissent.

II. — Dans un cas de myocardite avec syndrome hydropigène, l'élimination passe de 25 p. 100 à 45,4 p. 100 en 16 jours, cependant que la diurèse passe de 1 litre à 5 litres, que les œdèmes disparaissent et que le poids du corps tombe de 94 kilogrammes à 75 kilogrammes.

III. — Dans un cas de maladie mitrale avec asystolie, l'élimination passe de 21,7 p. 100 à 45,4 p. 100 en 5 jours, cependant que la diurèse passe de 400 centimètres cubes à 2.500 centimètres cubes après que le malade a reçu 90 gouttes de la solution de digitaline cristallisée au 1/1000°.

IV. — Chez un scléreux hypertendu, asystolique avec cirrhose du foie d'origine cardiaque, l'élimination passe de 21,7 p. 100 pendant l'oligurie à 55,5 p. 100, trois jours après, avec une diurèse de 8 litres sous l'influence de la digitaline.

V. — Chez un cardio-hépatique, mitral asystolique, l'élimination fut successivement de 33,3 p. 100, 21,7 p. 100, 37 p. 100, et finalement 50 p. 100, au cours de l'évolution de la crise asystolique terminée par le rétablissement de l'énergie cardiaque.

VI. — Dans un cas d'asystolie avec insuffisance mitrale, l'élimination passe de 22,7 p. 100 à 33 p. 100, dix jours après, alors que la

compensation paraît rétablie. Cependant, huit jours après, un nouvel examen donne 47,6 p. 100. Cet exemple prouve la nécessité d'examens répétés.

« Il en est donc de cette épreuve, écrit M. Parturier, comme des autres procédés d'examen ; il est impossible, pendant la crise d'asystolie et pendant l'oligurie de se rendre compte, grâce à elle, de la valeur fonctionnelle des reins. On ne saurait prévoir à quel taux se fixera l'élimination de la phtaléine après la crise digitalique et la polyurie. Les chiffres fournis par l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine n'ont donc de signification au point de vue de reins qu'autant que l'on peut affirmer que la circulation sanguine a retrouvé son jeu normal. Aussi les épreuves doivent-elles être fréquemment répétées ; on n'est jamais sûr, chez des sujets dont le cœur est éminemment instable, qu'une élimination donnée représente la valeur définitive de la capacité sécrétoire du rein et qu'une élimination supérieure ne puisse pas être obtenue ».

Pour les auteurs américains, la congestion passive des reins doit être accentuée pour entraîner un défaut d'excrétion de la phtaléine. Nous pensons au contraire, avec Josué et Parturier, que les troubles les plus légers de la circulation sanguine peuvent influencer sur le taux de l'élimination. L'activité circulatoire dans les reins a évidemment une influence sur l'élimination du colorant introduit dans l'organisme ; alors même que la congestion rénale serait peu accentuée, l'élimination de la substance introduite peut être diminuée si la circulation, dans les reins, du sang chargé de cette substance est ralentie.

Les effets de la stase sanguine se font sentir sur les autres épreuves d'exploration rénale (élimination du lactose, de l'iodure de potassium, de l'eau, du chlorure de sodium, constante uréo-secrétoire). Josué et Parturier ont établi l'influence des troubles circulatoires sur le taux de l'urée sanguine; les auteurs américains n'admettent point, au contraire, que la congestion passive des reins puisse provoquer une rétention marquée des déchets azotés. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de cette divergence d'opinion.

III

ÉLIMINATION CHEZ LES CARDIO-RÉNAUX

Dans une étude toute récente (1), Josué et Parturier entendent par « cardio-rénaux », « non plus tous les malades qui présentent des symptômes cliniques combinés d'insuffisance cardiaque et rénale, mais ceux seulement chez lesquels le syndrome clinique relève d'altérations cardiaques et rénales concomitantes.

« Les cardio-rénaux véritables se distinguent des « faux cardio-rénaux » par un point capital. Alors que chez les faux cardio-rénaux, la disparition de l'insuffisance cardiaque amène la disparition de tous les troubles rénaux et que le malade se présente finalement

(1) O. JOSUÉ ET M. PARTURIER, *Les cardio-rénaux*, Paris, 1921.

comme un cardiaque pur, chez les cardio-rénaux, au contraire, le retour de l'énergie cardiaque atténuée seulement les symptômes qui persistent après la polyurie et le malade se présente finalement comme un brightique et un cardiaque ».

En ce qui concerne l'élimination de la phtaléine, Rowntree et Geraghty ont constaté cette façon différente de se comporter qui distingue les cardio-rénaux des cardiaques purs. Alors que, quand le cœur est seul en cause, l'élimination redevient normale avec le rétablissement de l'énergie cardiaque; quand, au contraire, il y a une néphrite coexistante, l'élimination de la phtaléine reste basse et ne s'améliore pas d'une façon sensible, en dépit de l'amélioration de la circulation. Mêmes conclusions de Rowntree et Fitz, Rowntree, Marshall et Baetjer, Agnew, Hopkins et Jonas, etc.

Josué et Parturier ont rapporté de nombreux faits de cet ordre; nous avons pu en constater nous-même :

Cardio-Rénaux

NUMÉROS	POURCENTAGE DE PHÉNOLSULFONEPHTALÉINE	
	PENDANT L'ASYSTOLIE	APRÈS LA CRISE URINAIRE DIGITALIQUE
I	33,3	39,6
II	29,8	39
III	16,1	31,2
IV	29,4	31,2
V	22,5	28
VI	18,5	26,6
VII	15	14,7
VIII	9,2	13,5

Il semble donc possible, en suivant l'évolution thérapeutique de la maladie cardio-rénale avec des épreuves de phtaléine répétées, de discerner la part qui revient au cœur et aux reins dans le syndrome clinique.

Il y a lieu cependant, avec Josué et Parturier, de faire certaines réserves.

« Alors même que l'énergie cardiaque paraît rétablie, que les œdèmes ont disparu, que la diurèse semble normale, il ne faut pas se hâter de conclure à une atteinte rénale si l'élimination de la phtaléine reste insuffisante; on doit répéter les épreuves, et il ne sera pas rare de constater par la suite des chiffres d'élimination normale. En répétant fréquemment les épreuves chez les cardiaques décompensés, on peut se rendre compte de l'extrême variabilité des résultats obtenus d'un jour à l'autre, ce qui tient à ce que cette épreuve est particulièrement sensible à l'influence des troubles circulatoires, si bien que l'on a pu dire qu'elle traduit autant les variations de l'énergie cardiaque que l'état de la fonction rénale. (Parturier) ».

Nous avons observé avec M. Parturier un malade chez lequel l'élimination fut successivement de 35,7 p. 100, puis de 18,5 p. 100, 50 p. 100, 33,3, p. 100, et enfin 27 p. 100, sans que nous ayons pu établir de relation nette entre les modifications de l'état clinique et les variations de l'élimination.

Dès que la décompensation cardiaque existe, si minime soit-elle, une très grande prudence s'impose donc dans l'interprétation des chiffres fournis par l'épreuve de la phtaléine. Josué et Parturier ont montré que les troubles

circulatoires sont fréquents chez les brightiques et qu'ils peuvent passer inaperçus; ils n'en modifient pas moins les résultats des épreuves d'exploration rénale.

L'existence, démontrée par ces auteurs, de « syndromes rénaux de l'asystolie » simulant point par point les différents syndromes du mal de Bright, explique certaines constatations qui ont surpris souvent les médecins. Il semble bien que nombre de ces syndromes aient été considérés comme liés à une affection rénale; c'est sans doute le cas d'un des malades observé par Hopkins et Jonas (1) et à propos duquel ils font les remarques suivantes : « L'élimination de la phtaléine varie suivant le cours de la néphrite; c'est un fait bien établi et que nous avons fréquemment observé (2). L'exemple le plus frappant de ce cas est celui dans lequel la phénolsulfonephtaléine *s'éleva de 17 p. 100 à 70 p. 100* en cinq semaines et dans lequel il n'y avait pas de preuve marquée de maladie cardiaque. L'amélioration du malade suit une courte parallèle à l'augmentation de l'excrétion de la phtaléine. Nous admettons volontiers qu'une augmentation aussi marquée, dans un laps de temps aussi court, ne peut pas indiquer un changement anatomique dans le degré de l'altération rénale, mais que c'est plutôt l'illustration des variations de capacité fonctionnelle du rein, au cours de la maladie... Nous pensons qu'on ne doit pas trop tabler sur une seule épreuve et que, dans la différenciation de

(1) HOPKINS ET JONAS, *Arch. of intern. medic.*, XV, 1915, n° 6, p. 964.

(2) Ces variations sont dues dans la plupart des cas à des troubles circulatoires dus à une insuffisance cardiaque latente (*note de l'auteur*).

la néphrite avec la congestion passive, il semble qu'on devrait établir une série d'épreuves pour arriver à des conclusions précises ».

*
* *

Pratiquement on peut dire que chez les cardiaques et les cardio-rénaux :

1° Des examens répétés peuvent seuls donner des renseignements exacts chez des sujets dont le myocarde est souvent instable, étant donné l'influence particulièrement nette des troubles circulatoires sur l'élimination de la phtaléine.

2° Une élimination inférieure à la normale (40 à 60 p. 100) en une heure peut ne pas traduire la véritable capacité fonctionnelle du rein; elle est parfois en rapport avec des troubles circulatoires cliniquement muets.

3° Une élimination égale ou supérieure à 50 p. 100 (en une heure) permet d'écarter le diagnostic d'une altération rénale. Des éliminations normales ont bien été constatées, dans certaines néphrites, mais nous avons vu que les quelques cas observés n'étaient pas de nature à retirer à l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine sa valeur pratique.

CHAPITRE III

I

ÉPREUVE DE LA PHÉNOLSULFONEPHTALÉINE ET AZOTÉMIE

Il y a, entre l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine et le taux de l'urée sanguine un certain parallélisme; mais on constate de gros écarts parfois entre les résultats de l'épreuve de la phtaléine et ceux du dosage de l'urée sanguine.

Pour Frothingham et Smillie, la teneur du sérum sanguin en azote, dans les néphrites, varie d'une façon grossière, en raison inverse de l'élimination de la phtaléine; la concordance est rarement nette.

Pour Folin, Denis et Seymour (1), l'élimination de la phtaléine peut être réduite de moitié lorsqu'il y a rétention d'urée dans le sang. Lorsque l'élimination tombe

(1) FOLIN, DENIS ET SEYMOUR, The non-protein nitrogenous constituents of the blood in chronic vascular nephritis. *Arch. of intern. medic.*, XIII, Fév. 1914, n° 2, p. 22.

à 40 p. 100 ou au-dessous, en deux heures, il y a, presque à coup sûr, azotémie.

Tileston et Comfort (1) admettent également que l'élimination de la phtaléine est grossièrement proportionnelle au degré de rétention azotée. Dans les cas où l'azote total du sérum sanguin atteint 1 gramme, l'élimination n'est pas supérieure en général à 5 p. 100. Cependant ces auteurs ont remarqué qu'un trouble considérable de l'élimination de la phtaléine pouvait s'observer sans rétention azotée, et qu'une rétention azotée légère pouvait parfois coïncider avec une élimination normale.

Pour Widal, André Weill et Pasteur Vallery-Radot, si l'élimination est diminuée de plus de moitié, on peut en déduire que le taux de l'urée du sang dépasse probablement les limites normales. Si la phtaléine n'est éliminée qu'à l'état de traces indosables, on peut en conclure que le chiffre d'urée du sérum doit être supérieur à deux grammes. Quant au contraire, le chiffre de phénolsulfonephtaléine obtenu est normal, on peut conclure que l'urée du sang est normale.

Si donc, dans l'ensemble, tous les auteurs sont d'accord sur un grossier parallélisme entre ces deux épreuves, au cours des néphrites chroniques, les divergences d'opinion sont cependant assez sensibles. Suivant les résultats qu'ils ont obtenus, les auteurs accordent leur préférence soit au dosage de l'urée sanguine, soit à l'épreuve de la phtaléine, mais tous, en présence des

(1) TILESTON ET COMFORT, *Arch. of intern. medic.*, XIV, Nov. 1914, p. 620.

résultats fréquemment discordants, reconnaissent la nécessité de pratiquer simultanément les deux épreuves.

*
* *

Chez les *cardiaques* et les *cardio-rénaux* qui ont été l'objet de recherches personnelles, il est indiscutable comme l'ont établi Josué et Parturier, qu'entre l'élimination de la phtaléine et le taux de l'urée du sérum sanguin il n'y a pas de rapport constant.

On peut en effet remarquer, d'après les chiffres suivants, observés par nous, que les éliminations les plus fortes ne coïncident pas toujours avec les azotémies les plus faibles; que pour des taux d'urée sensiblement égaux les éliminations peuvent différer notablement; et enfin que si les azotémies élevées concordent en général avec des éliminations défectueuses, ces éliminations défectueuses accompagnent souvent un taux d'urée normal, souvent même bas.

1^o Injections intraveineuses.

URÉE DU SÉRUM SANGUIN (en grammes).	PHÉNOLSULFONÉPHTALÉINE POUR 100 (en une heure).
0,26	62,1
0,36	62,4
0,39	50
0,40	78,2
0,42	66,6
0,52	33,3
0,84	52,6

2^o Injections intramusculaires.

0,21	27,7
0,23	55,5

2° Injections intramusculaires (suite).

URÉE DU SÉRUM SANGUIN (en grammes),	PHÉNOLSULFONEPHTALÉINE POUR 100 (en une heure).
0,26	39
0,26	18,5
0,28	45,4
0,29	21,7
0,31	45,4
0,34	55,5
0,36	38,5
0,39	47,6
0,39	29,4
0,42	41,6
0,55	38,4
0,63	39,6
0,63	34,5
0,73	14,7
0,76	34,3
0,78	25
0,84	29,4

Dans tous ces cas, il s'agit de malades cardiaques décompensés, porteurs d'œdèmes plus ou moins accentués, et chez lesquels il existait des troubles circulatoires nets, en rapport avec le degré d'asthénie du myocarde; chez tous, la diurèse était capricieuse; chez quelques-uns, il existait une oligurie marquée.

Dans ces conditions, les troubles de l'élimination de la phénolsulfonephtaléine n'ont plus aucune signification, nous l'avons vu, au point de vue rénal, et traduisent bien plus l'intensité des troubles circulatoires, de la stase sanguine, que le degré d'altération anatomique des reins. C'est un fait sur lequel tous les auteurs sont à l'heure actuelle d'accord.

Par conséquent, si nous admettons, pour un instant, que le taux de l'urée du sang n'est pas influencé de la même façon par les troubles circulatoires et qu'il garde

toute sa valeur malgré les troubles de la diurèse qui accompagnent la décompensation cardiaque, on peut expliquer, chez ces malades, les cas où une élimination défectueuse de la phtaléine coïncide avec un taux normal de l'urée sanguine.

On pourrait ainsi chez les cardio-rénaux faire la part du cœur et des reins dans le syndrome clinique ; une élimination basse de phtaléine s'accompagnerait toujours d'une azotémie proportionnelle à l'altération des reins chez un cardio-brightique.

Telle est, précisément, la conclusion à laquelle s'arrête avec H. Agnew, la majorité des auteurs américains. Pour ces auteurs, la congestion passive chronique des reins qui diminue considérablement l'élimination de la phtaléine, reste sans effet sur le taux de l'azote du sérum sanguin.

Rowntree, Fitz, et Geraghty, d'après des faits expérimentaux, Rowntree et Fitz, Agnew, Frothingham et Smillie, Hopkins et Jonas, Tileston et Comfort d'après des faits cliniques, sont d'accord pour déclarer que dans les états asystoliques, il n'y a pas d'augmentation de l'azote du sang (azote non protéique, azote incoagulable)(1), en dehors d'une atteinte rénale.

(1) Dans la plupart des travaux américains, les auteurs considèrent l'azote total (azote non protéique, azote incoagulable, azote filtré) et dosent par la méthode de Folin et Denis. (*Journ. Biol. Chem.*, 1912, XI, 527, et années suivantes). Ils considèrent la méthode de l'hypobromite de soude comme inexacte et pouvant donner des erreurs de 10 à 60 p. 100.

Folin et Denis considèrent que le chiffre normal d'azote total est de 22 à 26 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang. En pratique, le taux d'azote est normal au-dessous de 30 milligrammes, légèrement accru de 35 à 50, très fort de 50 à 100. Tout ce qui est au-dessus de 100 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang constitue une élévation dangereuse.

Farr et Austin, Rowntree et Fitz soutiennent même que le taux de l'azote du sang, chez les cardiaques, est au-dessous de la normale.

Ces faits sont en désaccord absolu avec les travaux de O. Josué et M. Parturier, dont les conclusions ont été unanimement confirmées en France (Achard, A. Leblanc, Ambard, Castaigne, Pasteur Vallery-Radot, Pr. Merklen, Ameuille, M^{lle} Giraud, Hubert, etc.).

Josué et Parturier ont montré que l'oligurie d'origine cardiaque peut entraîner une azotémie voisine de un gramme, parfois même légèrement supérieure, chez des cardiaques dont les reins sont cependant normaux. Cette « azotémie par oligurie » disparaît avec la polyurie libératrice, lorsque le cœur a retrouvé son énergie.

Ils ont montré aussi que chez les brightiques azotémiques la défaillance du myocarde entraîne une poussée

Dans ces travaux l'urée du sang est exprimée en azote. Le chiffre normal d'azote uréique serait de 11 à 13 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang; ce qui est au-dessus de 16 milligrammes est probablement anormal, et au-dessus de 25, considérablement accru.

Tileston et Comfort considèrent comme normaux les chiffres d'azote total de 22,9 à 25 milligrammes et ceux d'azote uréique de 12 à 14 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang.

Voici d'après Hawk (*Practical Physiological chemistry, Philadelphie, 1916*) les chiffres considérés comme classiques :

	NORMAUX	NÉPHRITE CHRONIQUE	URÉMIE
Azote non protéique.....	25 à 35	35 à 90	90 à 350
Azote uréique....	12 à 23	16 à 70	70 à 300

ces chiffres étant exprimés en milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang.

aiguë de l'azotémie dont le taux s'élève rapidement lorsque la diurèse fléchit ; chez ces sujets, qui présentent une diminution du pouvoir concentrateur du rein, un abaissement même léger du volume des urines habituellement très abondantes peut suffire à engendrer une azotémie par oligurie qui se surajoute à l'azotémie par trouble de l'excrétion uréique (1).

Par conséquent, contrairement à l'opinion des auteurs américains, une faible élimination de phtaléine peut coïncider avec une azotémie de un gramme chez des cardiaques purs dont les reins sont cependant normaux. Lorsque les reins sont touchés, elle peut coïncider avec une azotémie très élevée qui ne représente pas la diminution réelle du pouvoir excréteur des reins vis-à-vis de l'urée et qui peut faire attribuer au facteur rénal, dans la genèse des troubles cliniques, une importance qu'il n'a pas.

De plus, un taux d'urée normal dans le sérum sanguin peut s'observer, comme l'ont montré Josué et Parturier, chez des cardio-rénaux véritables. Chez des cardiaques asystoliques, en effet, dont les reins étaient cependant touchés, ces auteurs ont constaté, malgré l'oligurie, des taux d'urée sanguine égaux ou inférieurs même à 0 gr. 50. Ces cas d'*oligurie sans azotémie* s'observent chez des cardiaques dont le foie a été touché par des poussées congestives répétées, et dont la fonction uréopoiétique est imparfaite.

L'existence d'un taux d'urée sanguine normal, alors

(1) Pour plus de détails voir : O. JOSUÉ ET M. PARTURIER, *Les cardio-rénaux, étude théorique et pratique*, Paris, Le François, 1921.

que l'élimination de la phtaléine est insuffisante, ne permet donc pas d'éliminer le facteur rénal, comme le soutiennent les Américains.

Il résulte de ces faits que l'influence des troubles de la diurèse et du métabolisme azoté sur le taux des déchets azotés du sang rend malaisée l'interprétation des renseignements comparés de l'élimination de la phtaléine et du dosage de l'urée sanguine; la discordance ou la concordance des deux épreuves peut être également une source d'erreur, au cours de l'asystolie.

Aussi un examen isolé n'a-t-il guère de signification; des examens en série, au cours du traitement toni-cardiaque, donneront au contraire des renseignements précieux.

C'est ainsi que, lorsque la diurèse est rétablie, le taux de l'azotémie, primitivement élevé, pourra revenir à un taux normal et coïncider cette fois avec une élimination voisine de 50 p. 100; le facteur rénal est hors de cause.

Dans d'autres cas, malgré une diurèse abondante et un abaissement sensible de l'azotémie, le taux de l'urée sanguine reste supérieur à 0 gr. 50 et l'élimination n'atteint que 25 p. 100 par exemple; une lésion rénale doit être soupçonnée et pourra être affirmée, si plusieurs examens consécutifs, les urines restant toujours abondantes, donnent ce même résultat.

Mais il est des cas où le taux de l'urée sanguine étant revenu à la normale, avec la polyurie digitalique, l'élimination reste cependant défectueuse. Avant de conclure à une altération fonctionnelle des reins, il faut

répéter les épreuves, car il n'est pas rare de pouvoir obtenir, par la suite, une élimination normale.

En effet, une oligurie prononcée est nécessaire pour conditionner une azotémie par oligurie, alors qu'une défaillance cardiaque légère, sans oligurie accentuée, peut troubler l'épreuve de la phtaléine.

La sensibilité de cette épreuve au facteur cardiaque explique une grande partie des divergences qui s'observent entre ses résultats et ceux du dosage de l'urée sanguine chez les cardiaques et les cardio-rénaux.

Il faut en tenir aussi le plus grand compte chez les brightiques, dont le cœur accomplit un excès de travail, pour compenser la lésion rénale, et chez lesquels, comme le montrent Josué et Parturier, on voit survenir précocement des défaillances cardiaques légères qui passent parfois inaperçues.

*
**

Si l'on considère d'ailleurs que, outre l'influence des troubles circulatoires et celle du métabolisme azoté, de nombreux facteurs, comme le régime alimentaire, comme l'existence d'œdèmes et d'hydrémie, par exemple, peuvent faire varier le taux de l'urée du sang, on comprend que la comparaison du taux de l'élimination de la phtaléine et de la teneur du sang en urée n'est pas absolument légitime. Il paraît plus logique de comparer l'élimination de la phtaléine à l'élimination de l'urée considérée dans ses rapports avec la concentration uréique du sang, c'est-à-dire à la constante uréo-sécrétoire.

II

ÉPREUVE DE LA PHÉNOLSULFONEPHTALÉINE ET CONSTANTE URÉO-SÉCRÉTOIRE

Widal, André Weill et Pasteur Vallery-Radot ont « recherché comparativement l'élimination de la phénolsulfonephtaléine d'une part, le chiffre d'urée du sang ainsi que le coefficient uréo-sécrétoire d'autre part ». Ils ont constaté « un parallélisme remarquable entre le coefficient uréo-sécrétoire et l'élimination de la phtaléine », chez des sujets normaux, des brightiques et des cardio-brightiques sans oligurie.

Mosenthal et Selater Lewis (1) ont constaté souvent le même parallélisme ; Robert Smith (2), S. Lewis (3) partagent la même opinion, mais reconnaissent que des exceptions peuvent s'observer.

S. Lewis conclut qu'il y a « une uniformité marquée entre les résultats de la phénolsulfonephtaléine et ceux du coefficient, à tous les états de la néphrite ».

Il admet que toutes les valeurs de la constante uréo-sécrétoire au-dessous de 0,06 ou au-dessus de 0,09 doivent être considérées comme anormales.

M. Parleurier a montré dans sa thèse que chez les cardiaques et les cardio-rénaux, ce parallélisme n'existe

(1) MOSENTHAL ET S. LEWIS, *Journ. Amer. Med. Assoc.*, LXVII, 1916, p. 1933.

(2) R. SMITH, *Journ. Amer. med. Assoc.*, LXVIII, 1917, p. 278.

(3) S. LEWIS, *Arch. of inter. medic.*, XIX, 1917, 1.

guère. Lorsque l'énergie cardiaque a été rétablie d'une façon durable, il est possible de trouver les deux épreuves en accord, quand le myocarde encore vigoureux est susceptible de conserver une énergie durable ; mais chez les sujets dont le myocarde épuisé est devenu éminemment instable, il n'est pas rare d'observer des discordances notables entre le coefficient d'Ambard et l'élimination de la phtaléine.

Il en était ainsi chez les sujets cardiaques et cardio-rénaux que nous avons pu observer nous-mêmes.

CONSTANTE	PHÉNOLSULFONEPHTALÉINE POUR 100 (en 1 heure).
-----------	---

1° Injection intraveineuse.

0,069	78,2
0,071	62,1
0,090	62,4
0,100	66,6
0,107	50
0,140	33,3
0,168	52,6

2° Injection intramusculaire.

0,069	55,5
0,070	45,4
0,071	39
0,071	21,7
0,076	55,5
0,080	47,6
0,080	45,4
0,080	29,4
0,090	27,7
0,094	41,6
0,100	38,5
0,110	38,4
0,152	18,5
0,160	34,3
0,170	29,4
0,179	25
0,200	34,5
0,200	14,7

Dans tous ces cas, la constante uréo-sécrétoire peut être considérée comme valable. On peut donc s'étonner :

1° Qu'une élimination anormale de phénolsulfonephtaléine coïncide parfois avec un coefficient normal.

2° Qu'une élimination normale coïncide parfois au contraire avec un coefficient anormal.

Nous pensons avec Josué et Parturier que ces divergences s'expliquent par ce fait que l'activité circulatoire influe au plus haut degré sur l'épreuve de la phtaléine et que, dans nos cas, elle a pu soit diminuer l'élimination du colorant par suite de stase légère ou de préœdème, soit en accroître l'élimination par suractivité myocardique, ces modifications de l'hydraulique circulatoire restant au contraire sans influence sur la constante uréo-sécrétoire ou tout au moins n'y apportant que des variations beaucoup moins sensibles.

Le contrôle des deux épreuves, l'une par l'autre, permet des précisions que chaque épreuve isolée ne donne pas.

Quand les deux épreuves sont normales, on peut en conclure que les reins sont bons et que la circulation satisfaisante permet une dépuratation urinaire normale.

Si l'élimination de la phtaléine reste insuffisante avec une constante uréo-sécrétoire normale, les troubles circulatoires doivent être mis en cause.

Si l'élimination de la phtaléine est normale avec une constante élevée, on peut conclure que la dépuratation urinaire reste satisfaisante malgré l'atteinte rénale et que la compensation cardiaque s'effectue normalement.

Dans le cas où les deux épreuves sont défectueuses il est indispensable de considérer la marche de la diurèse,

de s'assurer qu'il n'y a pas d'oligurie absolue ou relative, que l'insuffisance cardiaque n'est pas seule en jeu. Il faudra donc pratiquer plusieurs examens consécutifs, après avoir rétabli l'énergie cardiaque à l'aide de la digitaline et ce n'est que lorsque plusieurs épreuves auront donné les mêmes résultats, en période de diurèse régulière, que l'atteinte rénale pourra être affirmée et son degré précisé.

III

SIGNIFICATION CLINIQUE DE L'ÉPREUVE DE LA PHÉNOLSULFONEPHTALÉINE

C'est un fait, actuellement hors de doute, que les épreuves d'exploration rénale traduisent beaucoup plus le trouble physiologique de la fonction des reins que leur altération anatomique.

Lorsque toutes les épreuves donnent des chiffres normaux, il est indiscutable que l'intégrité rénale peut être affirmée. Dans les cas aussi où l'état clinique relève indubitablement de lésions rénales, en dehors de tout facteur extra-rénal, la concordance entre les épreuves a été en général observée et prend alors une valeur diagnostique considérable.

Il n'en est plus de même lorsque des facteurs extra-rénaux entrent en jeu et que le trouble de la fonction

rénale ne peut plus être interprété comme dépendant exclusivement de la valeur du parenchyme rénal.

Josué et Parturier ont montré que le fonctionnement rénal peut être fort troublé sans qu'il existe de lésions anatomiques, lorsque la défaillance cardiaque ralentit le débit du sang dans les reins.

Dans ces conditions, l'élimination de la phénolsulfone-phthaléine traduit le trouble physiologique d'origine cardiaque avec une sensibilité très spéciale. Or cette épreuve est souvent pratiquée chez des sujets brightiques, azotémiques, œdémateux ou hypertendus, chez lesquels, comme l'ont montré Josué et Parturier, les défaillances cardiaques sont fréquentes et précoces, bien qu'elles ne se traduisent pas toujours par les symptômes cliniques habituels de l'insuffisance cardiaque. On peut donc se demander dans quelle mesure il n'existe pas des troubles circulatoires latents pouvant diminuer le taux de l'élimination. Les faits rapportés par M. Josué et ses élèves montrent bien que cette éventualité n'est pas rare, et l'on peut dire que certains taux d'élimination qui ont parfois surpris certains auteurs américains deviennent intelligibles si l'on est averti du rôle fréquent de l'insuffisance cardiaque dans le syndrome brightique.

L'influence des troubles circulatoires sur la valeur du coefficient d'Am bard ne se fait pas sentir au même degré. Une oligurie accentuée (moins de 500 cmc.) est nécessaire pour altérer la constante, lorsque la concentration uréique maxima est intacte, c'est-à-dire lorsque les reins sont normaux.

Une défaillance cardiaque, ne s'accompagnant que

d'une diminution légère du volume des urines, peut laisser au coefficient d'Ambard toute sa valeur, alors qu'elle trouble l'élimination de la phtaléine.

Le désaccord clinique entre la constante et l'épreuve de la phtaléine nous paraît lié le plus souvent à l'existence de troubles circulatoires dont l'action se fait sentir beaucoup plus aisément sur l'élimination du colorant que sur la valeur du coefficient.

..

Le dosage de l'urée du sérum sanguin donne la mesure de l'insuffisance de la dépuration urinaire vis-à-vis des déchets azotés. Aussi un taux d'urée sanguine élevé s'accompagne-t-il toujours d'une valeur faible d'élimination de phtaléine et d'une constante uréo-sécrétoire anormale.

Mais il ne renseigne pas sur l'origine de la rétention qui peut être liée à une oligurie accentuée, d'origine cardiaque par exemple. Dans ce cas, le taux de l'urée sanguine, comme les épreuves d'exploration rénale, est sous la dépendance du facteur circulatoire, c'est une *azotémie par oligurie* sans signification clinique.

Le chiffre fourni par le dosage de l'urée sanguine ne dépend pas seulement de la perméabilité rénale à l'urée; outre l'influence du ralentissement du courant sanguin dans le rein, il faut compter avec l'apport azoté à l'organisme, c'est-à-dire avec l'alimentation, et avec le métabolisme azoté, c'est-à-dire avec l'état de la fonction uréo-poïétique, à laquelle le foie prend la plus grande

part. Il faut faire état de la masse liquide de l'organisme dont les importantes variations peuvent modifier la proportion d'urée dans les humeurs.

Il n'est donc pas étonnant que le taux de l'urée sanguine, dont la signification est plus complexe, ne soit pas toujours en concordance étroite avec les épreuves d'exploration rénale, et que dans les cas notamment où la fonction uréopoiétique est troublée, des divergences très sensibles puissent être observées.

Il est nécessaire, selon nous, d'associer les trois épreuves. Pour un diagnostic aussi délicat que celui des états cardio-rénaux, on ne doit négliger aucune méthode susceptible d'éclaircir le problème.

On trouvera souvent des résultats dont la concordance prend une grande valeur, lorsque l'on aura pu, chez des *cardiaques*, rétablir l'énergie du myocarde d'une façon durable; nous avons pu noter dans ces conditions :

I. PHTALÉINE.....	55,5 p. 100
URÉE.....	0 gr. 23
K.....	0,076
II. PHTALÉINE.....	55 p. 100
URÉE.....	0 gr. 34
K.....	0,069
III. PHTALÉINE.....	45 p. 100
URÉE.....	0 gr. 31
K.....	0,080

chez des sujets qui, en période d'asystolie, avaient présenté de l'azotémie, et un syndrome clinique cardio-rénal des plus nets.

Chez les *cardio-rénaux* au contraire, on notera dans les mêmes conditions une concordance qui traduit l'altération rénale, par exemple :

PHTALÉINE.....	14,7
URÉE.....	0 gr. 73
K.....	0,200

Dans d'autres cas, après la reprise de la diurèse, alors que la constante uréo-sécrétoire et l'azotémie ont retrouvé leur valeur normale, l'élimination de la phtaléine reste défectueuse, par exemple :

PHTALÉINE.....	21,7
URÉE.....	0 gr. 29
K.....	0,071

C'est que, malgré une diurèse suffisante pour faire disparaître l'azotémie par oligurie et permettre un jeu valable des lois de la constante, l'énergie cardiaque est insuffisamment rétablie. On peut craindre, dans ces cas, une reprise rapide des accidents asystoliques, comme le cas s'est d'ailleurs produit pour le malade dont nous parlons.

Il est enfin des cas où, malgré une azotémie légère et une constante élevée, l'élimination de la phtaléine est sensiblement normale, ou tout au moins n'est pas diminuée dans la mesure où l'on serait en droit de s'y attendre. Ces cas s'observent chez les *brightiques* à

cœur hypertrophié, généralement hypertendus et polyuriques. Chez ces malades dont l'énergie cardiaque est accrue, le taux de l'élimination traduit la suractivité circulatoire du myocarde et met en lumière le rôle de l'activité circulatoire dans la compensation des lésions rénales. Le même fait a été observé par A. Elliott (1) qui soutient que lorsque la compensation cardiaque est bonne, il y a souvent élimination normale de phtaléine, au cours des néphrites chroniques.

Dans cet ordre de fait, il n'est pas rare de rencontrer des sujets hypertendus, polyuriques, présentant de légères traces d'albumine dans les urines et dont la constante uréo-sécrétoire s'élève à 0,100, cependant que le taux de l'urée sanguine avec une alimentation normale est voisine de 0 gr. 50. Chez eux, la perméabilité à la phtaléine est fréquemment normale, tant que l'énergie cardiaque se maintient. Ce sont des sujets que Josué et Parturier appellent les « *cardio-rénaux occasionnels* », parce que c'est à l'occasion de la défaillance cardiaque que l'on voit apparaître l'azotémie et les troubles rénaux. La constante indique chez eux un *état de faiblesse rénale*, qui peut être le premier degré d'une néphrite qui se confirmera par la suite. L'élimination de la phtaléine indique seulement que la compensation cardio-rénale est satisfaisante et que la dépuration urinaire se fait bien.

(1) A. ELLIOTT, The phenolsulphonephthalein test in chronic nephritis *Journ. amer. of med. Assoc.* LXIV, 5 Juin 1915, N° 23 p. 1885.

En résumé, l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine renseigne avec une grande sensibilité, non pas sur l'état anatomique des reins, mais sur la fonction rénale. Or, cette fonction est sous la dépendance étroite de la fonction circulatoire, puisque comme l'ont montré récemment Josué et Parturier, l'équilibre cardio-rénal, nécessaire à une dépuratation urinaire normale et qui peut être rompu du fait du cœur ou du fait des reins, tend à se maintenir grâce à la suractivité cardiaque dans les néphrites, au pouvoir de concentration rénale dans les cardiopathies décompensées. L'épreuve de la phthaléine nous indique surtout les variations de cet équilibre cardio-rénal.

Elle nous permettra ainsi, au cours de la maladie, de suivre avec une grande précision l'action du traitement qui doit rétablir l'équilibre cardio-rénal rompu. Chez les cardiaques et les cardio-rénaux, elle suit avec fidélité les fluctuations de la dépuratation urinaire.

L'épreuve n'a pas d'autre signification chez les brigh-tiques, et c'est pourquoi elle donne parfois, lorsqu'on veut l'interpréter au point de vue de l'état anatomique des reins, des résultats en apparence surprenants, dont on ne paraît pas toujours avoir saisi la raison.



CONCLUSIONS

I. — La phénolsulfonephtaléine, substance non irritante, non toxique, s'élimine entièrement par les reins et ne subit pas de modifications dans l'organisme. Elle se prête à la perfection à un dosage colorimétrique précis.

Elle paraît convenir mieux que toute autre à l'étude des éliminations provoquées.

II. — L'élimination de la phénolsulfonephtaléine est influencée considérablement par les conditions de la circulation sanguine. Elle est toujours diminuée chez les cardiaques dont le myocarde est insuffisant. Avec le rétablissement de l'énergie cardiaque, l'élimination reprend son chiffre normal. L'épreuve de la phénolsulfonephtaléine traduit donc avec une grande sensibilité les variations de l'énergie du cœur.

III. — Chez les cardio-rénaux, l'élimination est abaissée du fait de l'insuffisance cardiaque, mais reste toutefois inférieure à la normale quand le cœur a repris son énergie; du fait de l'imperméabilité rénale concomitante.

IV. — L'influence des troubles circulatoires se fait sentir au cours des néphrites chroniques, à une période où les manifestations cliniques de l'insuffisance cardiaque ne sont parfois pas encore très apparentes. Il faut donc tenir compte de la fonction circulatoire dans l'interprétation de l'épreuve chez les brighliques.

V. — Il n'y a pas toujours de parallélisme entre l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine, le dosage de l'urée sanguine, et la constante uréo-sécrétoire. Lorsque la fonction circulatoire est normale, les trois méthodes donnent souvent des chiffres concordants, quoique des divergences puissent s'observer.

Quand la fonction circulatoire est troublée, la discordance entre ces épreuves est la règle, et l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine est la plus sensible aux modifications de la circulation.

VI. — Cette épreuve traduit plutôt la valeur de la fonction de dépuration urinaire que le degré de l'atteinte anatomique des reins. Etant donné le jeu compensateur qui s'établit entre le cœur et les reins, solidairement responsables de la fonction urinaire, l'épreuve peut être anormale alors que les reins sont normaux, si le cœur fléchit; ou au contraire normale ou presque, avec des reins malades, si la compensation cardiaque s'est rétablie.

Elle enregistre avec précision les modifications de l'équilibre cardio-rénal. Elle permet ainsi de suivre, au cours des états cardio-rénaux, l'action du traitement destiné à rétablir l'équilibre cardio-rénal rompu.

VII. — Il y a intérêt à associer l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine au dosage de l'urée sanguine et à la constante uréo-sécrétoire. Des résultats comparés de ces trois épreuves, dont la signification est différente, il est possible de tirer des conclusions intéressantes sur l'état de la fonction cardio- rénale.

Vu: le Président,

II. ROGER

Vu : Le Doyen,

II. ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris

APPELL

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Achard (Ch.) et Castaigne J. — La perméabilité rénale et la composition des urines dans la congestion d'origine cardiaque et dans le mal de Bright. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpit.*, 14 Janvier 1898, p. 5.
- L'examen clinique des fonctions rénales par l'élimination provoquée. *L'Œuvre médico-chirurgicale*, n° 23, Paris 1900, Masson édit.
- Achard (Ch.) et Leblanc (A.). — La défaillance fonctionnelle du rein chez les cardiaques asystoliques en période d'oligurie. *C.R. de la Soc. de Biol.*, 23 Février 1918, p. 135.
- Agnew (J. Howard). — The relation of phenolsulphonephthalein excretion to the urea content of the blood. *Physician and Surgeons*, XXXV, 1913, p. 117.
- Comparative study of phenolsulphonephthalein elimination and the incoagulable nitrogen of the blood in cardio-renal diseases. *The Archives of internal medicine* (Chicago), XIII, Mars 1914, n° 3, p. 485.
- Anonyme. — The phenolsulphonephthalein test of renal function. (Revue Générale) *Jour. Amer. of med. Assoc.*, 17 Mai 1913, LX, n° 20, p. 1561.
- Albarran (J.). — *Exploration des fonctions rénales. Étude médico-chirurgicale*. Paris, 1905, Masson édit.
- Ambard (L.). — *Physiologie normale et pathologique des reins*. (2^e édit.), Paris 1920, Masson édit.
- Austin (J.-H.) et Eisenbrey (A.-B.). — Experimental acute

- nephritis. The elimination of nitrogen and chlorids as compared with that of phenolsulphonephthalein. *Jour. of Exper. Med.* (New-York), XIV, 12 Octobre 1912, n° 4, p. 339.
- Baetjer (Walter A.).** — Superpermeability in nephritis. *The Archives of intern. med.*, XI, 1913, n° 6, p. 593.
- Behrenroth et Frank.** — Klinische und experimentelle untersuchungen ueber die funktion der Niere mit huelle der phenolsulphonephthalein Probe. *Zeitschr. f. exper. Path.u. Therap.*, XIII, 1913, 172.
- Bonn (H.-K.).** — Phenolsulphonephthalein as determinant of kidney function. *Indiana State med. Assoc. Jour.*, 6 Avril 1913, n° 4, p. 147.
- Boyd (Montague L.).** — Phenolsulphonephthalein and functional tests of the kidneys. *Jour. Americ. Medic. Assoc.*, LVIII, 2 Mars 1912, n° 9, p. 620.
- Brown (P.-K.) et Taylor (W.-C.).** — A study of the etiology of chronic nephritis, and the efficiency of the phenolsulphonephthalein test. *Jour. Amer. medic. Assoc.*, LXVI, 11 Mars 1916, n° 11, p. 793.
- Cabot (H.) et Young (E.-L.).** — Phenolsulphonephthalein as a test of renal function. *Tr. Amer. Assoc. G.U. Surgeon*, VI, 1911, p. 136 et *Boston med. and Surg. Journ.*, CLXV, 12 Octobre 1911, n° 13, p. 545.
- Castaigne (J.).** — Épreuve du bleu de méthylène et perméabilité rénale. *Thèse de Paris*, 1900, Impr. Vve Jousset.
- Chauffard (A.) et Castaigne (J.).** — Valeur sémiologique de l'épreuve du bleu de méthylène chez les hépatiques. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 22 Avril 1898, p. 359.
- Danielopolu, Dumitrescu et Popescu.** — La constante uréo-sécrétoire chez les cardiaques asystoliques. Action de la digitale. *C.R. de la Soc. de Biol.*, 8 Février et 3 Mai 1913, p. 295 et 969.
- De Lee (J.-B.).** — Nephritis in pregnancy. *Jour. Amer. Medic. Assoc.*, LIX, 24 Août 1912, p. 619.

Deutsch. — Funktionelle nierenpruefung mittels phenolsulphonephthalein, *Wien. Klin. Wochenschr.*, XXV, 1912, p. 1217.

Eisenbrey (A.-B.). — A study of the elimination of phenolsulphonephthalein in various experimental lesions of the kidneys. *Jour. Exper. med.*, XIV, Novembre 1911, n° 5, p. 445.

Eichmann. — Nieren funktionspruefung durch die Phenolsulphonephthalein Probe. *Zentrabl. f. Gynæk.*, XXXVII, 1913, p. 198.

Elliott (A.). — The phenolsulphonephthalein test in chronic nephritis. *Jour. Amer. Med. Assoc.*, LXIV, 5 Juin 1915, n° 23, p. 1.885.

Erne. — Funktionelle Nierenpruefung nach Rowntree und Geraghty. *Munch. Mediz. Wochenschr.*, LX, 11 Mars 1913.

Farr et Austin (cités par H. Agnew). — *Jour. of Exper. Medic.*, XVIII, 1913, p. 228.

Fishbein. — Functional test (phenolsulphonephthalein) of the Kidney in scarlet fever. *Jour. Amer. Med. Assoc.*, LXI, 11 Octobre 1913, n° 15, p. 1.368.

Fitz (R.) et Rowntree (L.-G.). — The effect of temporary occlusion of renal circulation on renal function. *Arch. of intern. med.*, XIII, Juillet 1913, p. 24.

Fitz (R.). — The value of tests for renal function in early and advanced Bright's disease. *Amer. Jour. of Medic. Sciences*, CXLVIII, Septembre 1914, n° 3, p. 330.

Foster (Nellis B.). — Functional test of the kidney in uremia. *Arch. of intern. medic.*, XII Octobre 1913, n° 4, p. 452.

Frissel (L.-F.) et Vogel (K.-M.). — Value of tests of kidneys function. *Arch. of intern. medic.*, Juillet 1918, n° 1.

Fromme (F.) et Rubner (G.). — Die Nierenfunktionspruefung mittels des phenolsulphonephthalein. *Munch. Mediz. Wochenschr.*, LX, 18 Mars, n° 11.

Frothingham (C.), Fitz (R.), Folin (Otto) et Denis (W.). — The relation between non-protein nitrogen retention and phe-

- nolsulphonephthalein excretion in experimental uranium nephritis. *The Archiv. of intern. med.*, XII, 1913, p. 245.
- Frothingham (C.) et Smillie (W.-G.). — The relation between the phenolsulphonephthalein excretion in the urine and the non-protein nitrogen content of the blood in human cases. *Archiv. of intern. medic.*, XIV, Octobre 1914, n° 4, p. 541.
- Gardner M.). — L'exploration des fonctions rénales au moyen de la phénolsulfonephthaléine. *Gaz. des Hôp.*, 1912, n° 55, p. 817.
- Geraghty (J.-T.). — A study of the accuracy of the phenolsulphonephthalein test for renal fonction. *Journ. amer. med. Assoc.*, LX, 18 Janvier 1913, p. 191.
- Geraghty, Rowntree et Carey. — The value and limitation of diastase, urea and phthalein in estimating renal function in association with ureteral catheterization. *Ann. Surg.*, LVIII, 1913, p. 800.
- Geyelin Rawle H.). — A clinical study of amylase in the urine, with special reference to the phenolsulphonephthalein test. *Archiv. of intern. medic.*, XIII, Janvier 1914, n° 1, p. 96.
- Goldsborough et Ainley. -- The renal activity in pregnant and puerperal women as revealed by the phenolsulphonephthalein test. *Jour. amer. of med. Assoc.*, 10 Décembre 1910, p. 2058.
- Goodman (C.) et Kristeller (L.). -- The value of phenolsulphonephthalein in estimating the functional efficiency of the kidneys. *Surg. gynec. and obst.*, XII, Janvier 1911, p. 56.
- Goodman (C.). — Phenolsulphonephthalein in estimating the functional activity of the kidneys (a further contribution to its value). *Journ. amer. med. Assoc.*, LXI, 19 Juillet 1913, n° 3, p. 184.
- Hawk. -- *Practical physiological chemistry*, 5^e édit. 1916, Philadelphie.
- Hempelmann. — Phenolsulphonephthalein test in orthostatic

albuminuria. *Amer. jour. of diseases of children*, 10 Décembre 1915, n° 6.

Hess (O.). — Unsere erfahrungen mit der phenolsulphonephthalein methode als pruefungs mittels der nieren funktion. *Munch. mediz. Wochenchr.*, 1^{er} Sept. 1914, n° 35.

Hopkins (A.-H.) et Jonas (L.). — Studies in renal function with special reference to non-protein nitrogen and sugar concentration in the blood, phenolsulphonephthalein elimination and blood pressure. *Archiv. of intern. medic.*, XV, Juin 1915, n° 6, p. 964.

Jones (J.-P.). — Study of renal functional activity by means of phenolsulphonephthalein. *New-York medic. Journ.*, 12 Septembre 1914, n° 4.

Josué (O.) et Belloir (F.). — Contribution à l'étude de l'urée du sang et de la constante d'Ambard chez les cardiaques. *Bull. et Mémoires de la Soc. méd. des Hôp.*, 24 Octobre 1913, p. 401.

Josué (O.) et Parturier (Maurice). — Signification de l'azotémie chez les cardiaques. *La Presse médicale*, 3 Mai 1917, n° 25, p. 249:

— L'azotémie des asystoliques, son pronostic, son traitement. *Bull. et Mém. de la Société méd. des hôp.*, 14 Décembre 1917, p. 1244.

— De l'insuffisance rénale des cardiaques asystoliques; les faux cardio-rénaux. *Journ. méd. français.*, Juillet 1918, n° 3, p. 118.

— Le syndrome rénal à forme hydropigène chez les cardiaques oliguriques. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 28 Juillet 1918, p. 682.

— Conséquences cliniques de l'oligurie d'origine cardiaque. *La Presse médicale*, 15 Août 1918, n° 46 p. 421.

— Les syndromes rénaux de l'asystolie. *Paris médical*, 13 Mars 1920, n° 11, p. 221.

— *Les cardio-rénaux, étude théorique et pratique*, Paris 1921, Le François éditeur.

- Kahn (Max).** — Functional tests of stomach, duodenum, pancreas, liver and kidneys. *Internat. abstract of surgery*, Avril et Mai 1917, p. 333 et 449.
- Kendall (Ed.-G.).** — The fate of phenolsulphonephthalein when injected into the animal organism (factors other than the kidney influencing its retention). *Journ. amer. medic. Assoc.*, LXVIII, 3 Février 1917, n° 5, p. 343.
- Keyes (F.-L.).** — Phenolsulphonephthalein as test for renal function before operation. *Amer. jour. of urology*, Avril 1911.
— Survival after observations in spite of unusually low phenolsulphonephthalein output. *Amer. journ. of urology*, Novembre 1912, p. 601.
- Keyes (E.-L.) et Stevens (A.-R.).** — Intravenous injection of phenolsulphonephthalein for ureter catheter study of the renal function. *New-York medical Journ.*, XVC, 1^{er} Juin 1912, n° 22, p. 1134.
— A clinical study of renal function by means of phenolsulphonephthalein. *Amer. Journ. of urology*, 7 Octobre 1912, n° 14, p. 367.
- Leblanc (A.).** — *Les méthodes d'exploration de la fonction rénale. Leur emploi clinique.* Thèse de Paris 1919, n° 147, Librairie littéraire et médicale.
- Legueu (F.), Ambard (L.) et Chabanier (H.).** — Etude de la concentration maxima dans ses rapports avec l'azotémie. *Arch. urol. de la Clinique de Necker*, 30 Juin 1913, p. 275.
- Lewis (S.)** (Cité par Max Kahn). — *Archives of internal medicine*, XIX, 1917, 1.
- Merklen (Prosper).** — La constante d'Ambard dans quelques états cardiaques et vasculaires. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des hôp.*, 25 Juillet 1913, p. 285.
- Miller (Richard) et Cabot (Hugh).** — The effect of anesthesia and operation on the kidney function, as shown by phenolsulphonephthalein test. *Arch. of intern. medicine*, XV, Mars 1915, n° 3, 369.

- Mosenthal (H.-O.) et Lewis (D.-S.). — A comparative study of tests for renal function. *Journ. amer. medic. Assoc.*, LXVII, 1916, p. 933.
- Mouriquand (G.). — L'épreuve de la phénolsulfonephtaléine (Épreuve d'Abel et Rowntree) *Lyon Médical*, XLV, 24 Août 1913, n° 24.
- Parturier (M.). — *Les syndromes rénaux de l'asystolie*. Thèse de Paris, 1919, Le François édit.
- Pepper (O.-H.-P.) et Austin (J.-H.). — Some interesting results with the phenolsulphonephthalein test. *Amer. jour. of Medic. Sciences*, CXLV, Février 1913, p. 254.
- Pezzana (L.). — Studio della capacità funzionale del rene. *Il Policlinico, sez. medic.*, 20 Décembre 1914, n° 12.
- Roth. — Causes importantes d'erreur dans l'épreuve fonctionnelle du rein par la phénolsulfonephtaléine (en allemand). *Berlin. klin. Wochenschr.*, L, n° 35, 1^{er} Septembre 1913. (in *Jour. amer. Medic. Assoc.*, LXI, Octobre 1913).
- Die phenolsulphonephthalein Probe. *Verhandl. d. deutsch gesselsch. f. urol.* IV, 1914, p. 335.
- Rowntree (L.-G.) et Geraghty (J.-T.). — An experimental an clinical study of the functional activity of the Kidneys by means of phenolsulphonephthalein. *Jour. pharmacol. and exper. therap.* 1^{er} Juillet 1910, p. 579.
- The phenolsulphonephthalein test for estimating renal function. *Jour. Amer. med. Assoc.*, LVII. 2 Septembre 1911, p. 811.
- The phtalein test. An experimental and clinical study of phenolsulphonephthalein test in relation to renal function in health and disease. *Arch. of intern. medic.* IX, Mars 1912, n° 3, p. 284-338.
- Rowntree (L.-G.), Fitz (R.) et Geraghty (J.-T.). — The effects of experimental chronic passive congestion on renal function. *Arch. of intern. medic.*, XI, Février 1913, n° 2, p. 121.
- Rowntree et Fitz. — Studies of renal function in renal, cardio-

- renal and cardiac diseases. *Arch. of intern. medic.*, XI, Mars 1913, n° 3, p. 258.
- Rowntree, Marshall (J.-R.) et Baetjer (M.-D.). — Further studies of renal function in renal cardio-renal, and cardiac diseases. *Arch. of intern. medic.*, XV, Avril 1915, n° 4, p. 543.
- Sanford. — A clinical study of the elimination of phenolsulphonephthalein by the Kidneys, with a report of 150 cases. *Cleveland medic. Journ.*, XI, 1912, p. 763.
- Sanjurjo Ramirez de Arellano. — *L'épreuve de la phénolsulfonephthaléine. Parallélisme avec l'étude de l'excrétion uréique.* Thèse de Paris 1917, n° 23, Vigot édit.
- Sehrt. — Die phenolsulfonephthalein methode zur bestimmung der nieren funktion. *Zentralbl. f. Chir.*, XXXIX, 17 Août 1912, n° 33, p. 1121.
- Smith (R.-L.-I.). — Renal funktion in nephritis. *Journ. Amer. Medic. Assoc.*, LXVIII, 1917, p. 278.
- Stevens. — The comparative value of modern functional kidney tests. *Jour. amer. medic. Assoc.*, LXII, p. 1.544.
- Thayer (W.-S.) et Snowden (R.-R.). — Comparaison of results of phenolsulphonephthalein test of renal function with anatomic changes observed in kidneys at necropsy. *Amer. jour. of med. sciences* (Philadelphie) CXLVIII, Décembre 1914, n° 6, p. 781.
- Thomas. — The quantitative determination of functional renal sufficiency by the Duboscq colorimeter; indigo-carmin versus phenolsulphonephthalein. *Amer. jour. of Medic. sc.*, CXLII, 1911, p. 376.
- Tileston (Wilder) et Comfort (C.-W.). — The total non-protein nitrogen and the urea of the blood, in health and in disease, as estimated by Folin's methods. *Arch. of intern. medic.*, XIV, 5 Novembre 1914, p. 620.
- Total non protein nitrogen and urea of blood and phenolsulphonephthalein excretion in children. *Amer. journ. of diseases of Children* (Chicago), Octobre 1915, n° 4.

- Tracy (S.-E.). — Phenolsulphonephthalein test from vierd-point of abdominal surgeon. *Surgery, Gynec, and Obst.*, XIX, Décembre 1914, n° 6.
- Underhill (F.-P.) et Blatherwick (N.-R.). — Elimination of phenolsulphonephthalein in acute and chronique tartrate nephritis. *Jour. of Biolog. Chemistry* (Baltimore), XIX, Septembre 1914, n° 1.
- Vallery-Radot (Pasteur). — *Etude sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques*. Thèse de Paris 1918, Masson édit.
- Weill (André). — *L'azotémie au cours des néphrites chroniques*. Thèse de Paris, 1913, n° 162, Steinheil, édit.
- Withney (James L.). — The phenolsulphonephthalein test of renal sufficiency. *Journ. amer. Medic. Assoc.*, LVIII, 1912, p. 936.
- Widal (F.), Weill (A.) et Pasteur Vallery-Radot. — L'épreuve de la phénolsulfonephthaléine. Parallélisme avec l'étude de l'excrétion uréique chez les brightiques. *La Presse Médicale*, 1914, p. 565.
- Wyman (M. H.). — Phenolsulphonephthalein estimation of renal function in thousand cases. *South carolina Medic. Assoc. Journ.*, 12 Mars 1916, n° 3.

